

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
30 novembre 2006 (30.11.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2006/125819 A2**

(51) Classification internationale des brevets : Non classée

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2006/062623

(22) Date de dépôt international : 24 mai 2006 (24.05.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

05 51344 24 mai 2005 (24.05.2005) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
FLAMEL TECHNOLOGIES [FR/FR]; 33 avenue du  
Docteur Georges Lévy, F-69200 Venissieux (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : GUIM-  
BERTEAU, Florence [FR/FR]; 3 route de la Garenne,  
F-33450 Montussan (FR). SOULA, Gérard [FR/FR]; 33  
rue Nungesser, F-69330 Meyzieu (FR).

(74) Mandataires : CABINET PLASSERAUD etc.; 52 rue de  
la Victoire, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).

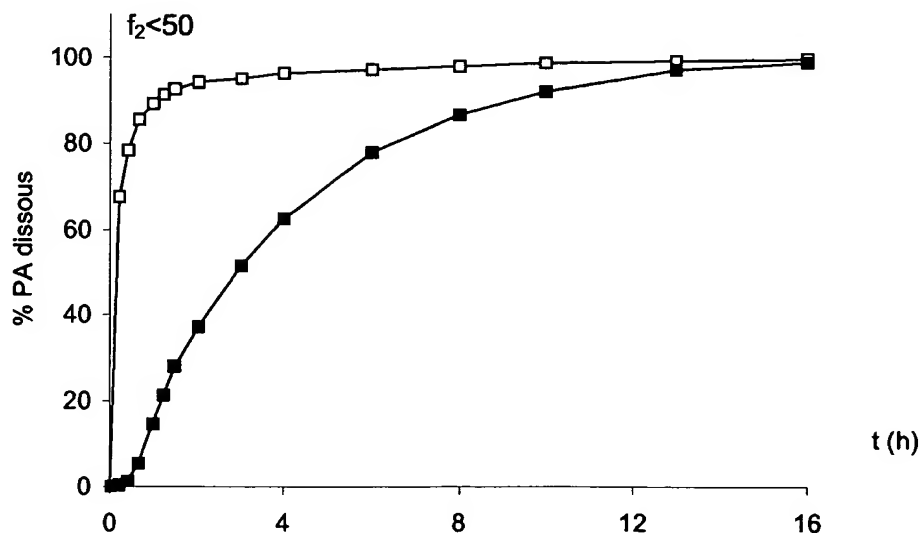
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,  
KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,  
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,  
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,  
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre  
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: ORAL MICROPARTICULATE, ANTI-MISUSE DRUG FORMULATION

(54) Titre : FORME MEDICAMENTEUSE ORALE, MICROPARTICULAIRE, ANTI-MESUSAGE



(57) Abstract: The invention concerns solid microparticulate analgesic oral drugs. The invention aims at providing novel analgesic drugs for preventing misuse and addiction to certain analgesics and/or controlling variability of plasma concentration and/or facilitating oral administration, and/or combining together analgesics and/or with one or more active principles in a common oral formulation. The inventive drug comprises (i) anti-misuse means and a plurality of analgesic modified release microcapsules of average diameter ranging between 50 and 600  $\mu\text{m}$ , (ii) at least 100 microcapsules per dose; said drug capable of being administered once or twice a day for analgesic purposes.

[Suite sur la page suivante]

WO 2006/125819 A2



RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée :**

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

---

**(57) Abrégé :** Le domaine de la présente invention est celui des médicaments oraux analgésiques, microparticulaires solides. L'invention est de fournir de nouveaux médicaments analgésiques permettant à la fois la prévention du mésusage et de l'addiction à certains analgésiques et/ou le contrôle de la variabilité de la concentration plasmatique et/ou la facilitation de l'administration orale ; et/ou l'association de analgésiques entre eux et/ou avec un ou plusieurs principes actifs dans une même forme orale. Le médicament selon l'invention comprend (i) des moyens anti-mésusage et une pluralité de microcapsules à libération modifiée d'analgésique(s), de diamètre moyen compris entre 50 et 600  $\mu\text{m}$ , (ii) au moins 100 microcapsules par dose ; ce médicament pouvant être administré en une ou deux fois par jour à des fins analgésiques.

**FORME MEDICAMENTEUSE ORALE,  
MICROPARTICULAIRE, ANTI-MESUSAGE**

Le domaine de la présente invention est celui des formes médicamenteuses orales  
5 analgésiques, microparticulaires solides dont la composition permet, notamment, de  
réduire le nombre de prises quotidiennes dans un objectif analgésique et d'éviter le  
mésusage du principe actif pharmaceutique (PA) qu'elles contiennent.

Les PA considérés sont plus spécialement des analgésiques (PAa). Au sens du présent  
10 exposé, l'acronyme "PAa" ou "PA", désigne aussi bien un seul principe actif, qu'un  
mélange de plusieurs principes actifs.

Par forme médicamenteuse microparticulaire, on entend au sens de la présente invention  
toute forme dans laquelle le PAa est contenu dans des microparticules de taille inférieure à  
15 1000 microns. Ces particules contenant le PAa peuvent être des microcapsules à libération  
modifiée de PAa. Dans ce dernier cas, les microcapsules sont, par exemple, enrobées d'au  
moins un revêtement polymère qui contrôle la vitesse de libération du PAa après  
administration par voie orale.

20 **POSITION DU PROBLEME :**

L'usage d'analgésiques pose plusieurs problèmes de santé publique majeurs.

Le premier problème (P1) est qu'un grand nombre d'analgésiques sont aussi des produits  
stupéfiants qui induisent une dépendance chez les patients. Cette dépendance est en  
25 particulier accentuée lorsque le profil de concentration plasmatique du PAa présente des  
pics et vallées très prononcés. Il serait donc très avantageux de disposer d'une forme à  
libération modifiée qui permette d'obtenir un profil de concentration plasmatique en  
"plateau" qui nivelle les phénomènes de pics et de vallées.

Le deuxième problème (P2) est lié au fait que certaines formes pharmaceutiques orales de  
30 PAa à libération immédiate (formes IR), conduisent à des profils plasmatiques erratiques  
et ne garantissent pas une action analgésique homogène, efficace et tolérable par tous les  
patients. C'est ainsi que certains patients sont incorrectement traités et/ou, plus grave  
encore, sont victimes d'effets secondaires dangereux. Cette forte variabilité avec libération  
prématurée et massive de PAa peut avoir de graves conséquences. En premier lieu, les  
35 patients pour lesquels le pic de concentration est précoce et de très forte amplitude, sont  
victimes d'overdoses pouvant être fatales. En deuxième lieu, la décroissance précoce de la  
concentration plasmatique après le pic, se traduit par un niveau de concentration en PAa  
très bas, en fin de période entre deux administrations. Ainsi, après avoir subi une

surconcentration en PAa correspondant au pic, les patients sont insuffisamment traités en fin de période entre deux administrations. Ils ne sont plus sous l'effet du PAa et souffrent donc de douleurs. En troisième lieu, cette forte variabilité conduit le praticien à limiter les doses prescrites et certains patients peuvent être incorrectement traités.

- 5 Il y aurait donc intérêt à disposer de formes pharmaceutiques orales de PAa permettant de contrôler la concentration plasmatique (en particulier la concentration plasmatique maximale : C<sub>max</sub>) de façon à éviter toute libération massive et/ou précoce et/ou rapide du PAa.

- Le troisième problème (P3) est de rendre plus aisée l'administration orale de médicament à  
10 base de PAa, à des populations ayant du mal à déglutir et incapables d'avaler des comprimés de taille importante : les nourrissons, les enfants, les personnes âgées ou les patients souffrant de maladies très invalidantes telles que les cancers. Il est clair que ces difficultés d'administration orale nuisent à l'observance. Or, à ce jour, la seule forme orale convenable connue, est celle constituée par des sachets de poudre à disperser dans un  
15 liquide. Il serait donc intéressant de disposer d'une forme orale d'utilisation plus commode. Le quatrième problème (P4) est celui de l'association de plusieurs PAa entre eux, voire avec d'autres principes actifs PA non analgésiques dans une même forme pharmaceutique. Ces associations parfois utiles sur le plan thérapeutique, peuvent être parfois rendues délicates du fait de l'incompatibilité chimique (dégradation) entre deux principes actifs  
20 et/ou du fait de la nécessité d'avoir des cinétiques de libération distinctes pour les différents PAa et/ou PA dans des formes à libération modifiée.

- Le cinquième problème (P5) est lié au fait que les analgésiques, en particulier les dérivés morphiniques, font souvent l'objet de mésusages. Ces mésusages sont des détournements, volontaires ou involontaires, des médicaments solides oraux à base de PAa, pour tous  
25 autres usages que l'usage (ou les usages) thérapeutique(s) officiellement approuvé(s) par les autorités de santé publique compétentes.

Le mésusage se rencontre principalement dans les cas suivants :

- a. comportement addictif (toxicomanie, dopage),
- b. comportement criminel (asservissement chimique),
- 30 c. utilisation d'un médicament de façon non conforme aux recommandations médicales (posologie), par mégarde ou du fait d'invalidités affectant le patient,
- d. automédication.

- Dans le cas a. (voire dans le cas b.), les personnes ayant l'intention de faire un mésusage  
35 du médicament solide, oral, vont généralement s'employer à le mettre soit sous une forme pulvérulente pouvant être inhalée ou avalée, soit sous une forme liquide injectable à l'aide d'une seringue.

L'obtention d'une forme liquide injectable à partir d'un médicament oral solide, passe par une étape d'extraction aqueuse ou organique du PAa visé. Cette extraction est généralement précédée d'un broyage.

Les modes d'administration par inhalation ou par injection, conviennent particulièrement bien aux toxicomanes car ce sont des modes qui permettent d'accentuer les effets du PAa et qui favorisent son absorption dans l'organisme sur des temps courts. Lorsque cette poudre est aspirée par le nez ou dissoute dans de l'eau et injectée, les effets recherchés, dopants ou euphorisants, du PAa, se manifestent très rapidement et de manière exacerbée. Le mésusage de médicaments oraux solides peut également être observé lorsque le médicament est mastiqué avant d'être avalé, au lieu d'être avalé rapidement conformément à la posologie.

Les risques liés aux comportements addictifs (a.) et criminels (b.) et à l'automédication (d.), sont évidents. On rappellera que le mésusage de médicaments par injection est aggravant : les excipients peuvent être responsables de nécroses locales des tissus, d'infections, de troubles respiratoires et cardiaques.

S'agissant des déviations (c.) de l'usage d'un médicament liées à l'inattention et/ou à des invalidités du patient, elles peuvent aussi avoir des conséquences sérieuses. Par exemple, la mastication avant déglutition de formes à libération modifiée de PAa, transforment le médicament en une forme à libération immédiate. Ainsi, au mieux le médicament est inefficace après un temps très court, et au pire il devient toxique.

Ce phénomène croissant de mésusage inquiète de plus en plus les autorités sanitaires qui multiplient les appels au développement de formes médicamenteuses permettant la prévention du détournement.

## ART ANTERIEUR :

La demande de brevet EP-A-0647448 divulgue une forme pharmaceutique solide orale permettant la libération d'un PAa opioïde (morphine) sur une période d'au moins 24h. Le PAa est contenu dans des microparticules de taille comprise entre 0,1 et 3 mm. Ces microparticules peuvent être formées chacune par un substrat matriciel contenant le PAa et un composé hydrophobe. Selon une variante, les microparticules sont des microcapsules de type réservoir et sont formées chacune par un noyau comprenant un coeur inerte (sucre), enrobé par une couche comportant du PAa et des excipients (lactose / polyvinylpyrrolidone / hydroxypropylméthylcellulose (HPMC)) et par un revêtement de contrôle de la libération du PAa. Ce revêtement comprend par exemple un copolymère méthacrylique (EUDRAGIT® RS 30D/ triéthylcitrate / talc) ou un polymère cellulosique (éthylcellulose / méthylcellulose / triéthylcitrate / talc). Un surenrobage (PAa / HPMC)

peut être envisagé. Ces microcapsules libèrent progressivement le PAa sur 24h dans un test de dissolution in vitro, à 37°C et à pH gastrique.

Le brevet US-B-6,627,635 décrit une forme pharmaceutique à libération prolongée sur une période de 12 à 24h contenant un agoniste opioïde (hydrocodone) et un antagoniste (naltrexone) de l'opioïde, à titre de moyen anti-mésusage. Cette forme pharmaceutique peut être de type matriciel ou réservoir (noyau PAa + enrobage contrôlant la diffusion du PAa). Elle peut se présenter sous la forme d'un comprimé ou de microparticules. Ces dernières ont un diamètre compris entre 100 et 2500 µm (500-2000 µm). L'enrobage est par exemple à base d'éthylcellulose et/ou de copolymère méthacrylique (EUDRAGIT® RS30D et / ou RL30D), d'un éventuel plastifiant (triéthylcitrate). De l'HPMC peut être utilisée dans l'enrobage ou dans un surenrobage.

Les formes pharmaceutiques solides orales selon l'EP-A-0647448 et l'US-B-6,627,635 ne divulguent pas de moyens galéniques permettant de résoudre les problèmes P1 à P5 susvisés. En particulier, l'EP-A-0647448 ne décrit pas de moyens anti-mésusage -e.g anti-broyage- (problème P5). Les moyens anti-mésusage selon l'US-B-6,627,635 -antagoniste- ne sont absolument pas satisfaisants. En effet, les antagonistes du PAa sont des substances pharmaceutiquement actives et donc potentiellement dangereuses pour les utilisateurs, et susceptibles de contrarier l'usage normal du médicament.

## 20 OBJECTIFS DE L'INVENTION

Dans ces circonstances, l'un des objectifs essentiels de la présente invention est de combler les lacunes de l'art antérieur.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir de nouveaux médicaments analgésiques, solides, oraux, permettant à la fois :

- la prévention du mésusage, celui-ci étant rendu très difficile voire impossible, notamment pour les cas (a.)(b.)(c.)(d.) sus évoqués, et ce -de préférence- sans recourir à des antagonistes des PAa,
- la libération modifiée d'un PAa selon un profil de concentration plasmatique en "plateau ", qui nivelle les phénomènes de pics et de vallées, et apporte ainsi une solution avantageuse au problème majeur de santé publique, qu'est l'addiction à certains PAa ;
- et/ou le contrôle de la variabilité de la concentration plasmatique (en particulier la concentration plasmatique maximale : C<sub>max</sub>) de façon à éviter une forte variabilité inter- et/ou intra-individuelle de la qualité du traitement ;
- et/ou la facilitation de l'administration pour les populations incapables d'avaler des comprimés souvent de taille importante, savoir : les nourrissons, les enfants et les personnes âgées ;

- et/ou l'association de plusieurs PAa entre eux, voire avec d'autres principes actifs PA non analgésiques dans une même forme pharmaceutique, et ce même en cas d'incompatibilité entre les substances en cause et/ou lorsque les différents PA et/ou PAa doivent avoir des cinétiques de libération distinctes.
- 5      ◦ et/ou la fourniture d'une forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une ou plusieurs fois par jour et qui offre la possibilité de mélanger le PAa avec un ou plusieurs principes actifs dans une même forme orale, avec la possibilité d'ajuster aisément et indépendamment les temps de libération des différents principes actifs.
- 10    Un objectif essentiel de l'invention est de fournir une forme pharmaceutique orale de PAa qui soit utilisée de telle sorte qu'elle donne accès à une qualité de traitement plus uniforme et plus reproductible d'un patient à l'autre, par rapport à ce qui est proposé dans l'art antérieur.
- Un autre objectif essentiel de la présente invention est de proposer un moyen permettant
- 15    de réduire l'écart type inter- et/ou intra-individuel de la concentration maximale Cmax du profil de concentration plasmatique.
- Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir une forme pharmaceutique orale de PAa, qui réduise la variabilité inter- et/ou intra-individuelle de l'absorption in vivo du PAa, qui est une conséquence directe de la sensibilité de certaines formes galéniques
- 20    orales à libération modifiée (comprimés gastro-rétentifs par exemple) vis à vis de la variabilité inter- et/ou intra-individuelle de la vidange gastrique.
- Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir une forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une ou deux fois par jour et au moins aussi efficace que les formes une prise par jour à libération immédiate, en usage actuellement.
- 25    Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir une forme pharmaceutique orale de PAa, présentant un profil de dissolution in vitro indépendant de la dose de PAa.
- Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir une forme pharmaceutique orale de PAa, dont les microparticules qui la composent ont la même composition pondérale quelle que soit la dose thérapeutique de PAa visée.
- 30    Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir une forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une fois par jour qui limite le risque de détérioration des tissus par surconcentration locale de PAa.
- Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir une forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une fois par jour et qui, malgré la variabilité de la solubilité du PAa
- 35    dans l'eau en fonction du pH, libère le PAa selon la même cinétique, que le patient soit ou non à jeun.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir une forme pharmaceutique orale de PAa, pouvant exister sous diverses présentations galéniques, dont notamment : comprimé, sachet, suspension buvable, gélule...

5 Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir un nouveau médicament solide oral, permettant d'éviter le détournement frauduleux des propriétés du PA qu'il contient, en empêchant toute transformation du médicament donnant accès à des prises par les voies orales, nasales et/ou injectables (intra-veineuse, sous-cutanée, intra-musculaire, ...) hors du cadre thérapeutique. Ce faisant, les risques associés à ces dérives seraient prévenus ou à tout le moins fortement réduits.

10 Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir un nouveau médicament solide oral, permettant d'éviter le mésusage, tout en garantissant pour le patient normalement suivi, une qualité de traitement, en particulier une dose, conformes à ses besoins.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir un nouveau médicament solide oral, permettant d'éviter le mésusage, sans affecter les propriétés pharmacologiques du  
15 médicament, et sans faire courir de risques supplémentaires au patient utilisant normalement le médicament et enfin sans nuire au confort de ce dernier lors de l'administration.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir un nouveau médicament solide oral, permettant d'éviter le mésusage, qui soit simple à obtenir et dont le procédé  
20 d'obtention ne grève pas son coût de revient.

#### DESCRIPTION SUCCINCTE DE L'INVENTION

Pour atteindre ces objectifs, les inventeurs ont eu le mérite de combiner des moyens de  
25 libération prolongée de PAa aptes à résoudre au moins l'un des problèmes P1 à P4 et des moyens anti-mésusage particuliers, à savoir des moyens anti-broyage, aptes à résoudre le problème P5.

Cette combinaison n'allait pas de soi. Il a fallu en effet mettre au point des moyens de contrôle de la libération du PAa qui soient compatibles avec les moyens anti-mésusage.

30 A cette fin, les inventeurs ont du reformuler le problème ci-dessus désigné par (P5) du mésusage des formes pharmaceutiques.

Si on examine les différents modes d'administration illicites d'un principe actif, il apparaît en effet que le broyage de la forme sèche est une étape obligée.

Dans le cas d'un mésusage par administration nasale, la forme pharmaceutique sèche doit  
35 au préalable être mise sous forme d'une poudre pulvérulente apte à être aspirée. Le broyage de la forme pharmaceutique est donc bien une étape obligée.



Dans le cas d'un mésusage par administration orale d'une forme sèche à libération prolongée, il est nécessaire d'accélérer la libération du principe actif en broyant finement les microcapsules ou le comprimé.

- 5 Dans le cas d'un mésusage par administration parentérale, il est nécessaire de procéder au préalable à l'extraction du PAa dans une phase liquide, en pratique de l'eau ou des solvants organiques, et ceci à une concentration suffisamment élevée pour éviter d'injecter des volumes trop élevés, par exemple supérieurs à 1 ml. Cette étape d'extraction est facilitée par une étape préalable de broyage de la forme sèche afin de permettre la dissolution ou la mise en suspension du principe actif. En outre, à l'issue de cette phase
- 10 d'extraction, le mésusage n'est possible que si la viscosité du liquide n'est pas trop élevée (par exemple inférieure ou égale à 100 mPa.s).

Ainsi, le broyage d'une forme sèche est également une étape obligée pour le mésusage de ladite forme pharmaceutique par administration parentérale.

- Il est donc du mérite de la Demanderesse d'avoir reformulé le problème (P5) de la lutte
- 15 contre le mésusage des formes pharmaceutiques sèches en distinguant :

- un sous-problème (P5.1) d'empêchement du broyage du système contenant le PA
- et un sous-problème (P5.2) d'empêchement du mésusage du PA après son extraction éventuelle.

- Cette nouvelle approche lui a permis de découvrir, de manière surprenante et inattendue,
- 20 qu'il convient de faire intervenir, dans la composition du médicament dont on cherche à empêcher le mésusage, le PAa sous forme de microcapsules et une combinaison d'excipients pharmaceutiquement acceptables, sous forme micro-particulaire ou non et dont le mode d'action physico-chimique permet de contrarier, voire de rendre impossible, tout acte volontaire ou non de mésusage.

25

- C'est ainsi que l'invention concerne, à titre principal, une forme médicamenteuse orale comprenant des moyens anti-mésusage et une pluralité de microcapsules à libération modifiée d'au moins un principe actif analgésique (PAa), au moins une partie desdites microcapsules étant individuellement constituée d'un noyau comprenant au moins un PAa
- 30 et enrobé d'au moins un revêtement permettant la libération modifiée du PAa ; le diamètre moyen desdites microcapsules étant inférieur ou égal à 1000  $\mu\text{m}$ , de préférence compris entre 50 et 800  $\mu\text{m}$ , plus préférentiellement compris entre 50 et 600  $\mu\text{m}$ , et, plus préférentiellement encore, entre 80 et 400  $\mu\text{m}$ .

Cette forme médicamenteuse multimicrocapsulaire a ceci de nouveau et d'inventif :

- 35
- ° qu'elle comprend au moins 1000 microcapsules par dose ;
  - ° que la quantité de PAa et le revêtement à libération modifiée sont tels qu'ils permettent une administration en une ou deux fois par jour à des fins analgésiques ;
  - ° et que les moyens anti-mésusage comprennent des moyens anti-broyage (a).

De préférence, la forme médicamenteuse selon l'invention est exempte d'agent(s) antagoniste(s) du PAa.

- 5 La forme médicamenteuse selon l'invention résout notamment le problème (P1) posé, à savoir celui de la dépendance des consommateurs vis-à-vis des PAa, de même que le problème incident (P5) mais non moins important du mésusage.

10 Elle satisfait aux objectifs fixés, de façon efficace, simple et économique, à l'aide de moyens physico-chimiques : mise en œuvre de microcapsules de PAa enrobées et de moyens de mésusage compatibles.

Tous ces éléments sont totalement inoffensifs pour l'utilisateur normal. Ce sont des composés pharmacologiquement neutres (inertes), approuvés par la pharmacopée et par les autorités de santé publiques chargées de délivrer les autorisations de mise sur le  
15 marché des médicaments.

De préférence, cette forme médicamenteuse permet d'obtenir après une prise, un profil plasmatique défini comme suit :

- |                                   |                                 |        |                          |
|-----------------------------------|---------------------------------|--------|--------------------------|
|                                   | $C_{\max} / C_{18h}$            | $\leq$ | $C_{\max}^* / C_{18h}^*$ |
| 20 de préférence                  | $1,5 \times C_{\max} / C_{18h}$ | $\leq$ | $C_{\max}^* / C_{18h}^*$ |
| et plus préférentiellement encore | $2,0 \times C_{\max} / C_{18h}$ | $\leq$ | $C_{\max}^* / C_{18h}^*$ |
- avec
- ° C<sub>18h</sub> représentant la concentration plasmatique en PAa, 18h après la prise,
  - ° C<sub>18h</sub>\* représentant la concentration plasmatique en PAa obtenue dans les mêmes
  - 25 conditions que C<sub>18h</sub>, avec une forme pharmaceutique orale à libération immédiate de référence, contenant une même dose de PAa,
  - ° C<sub>max</sub> représentant la concentration plasmatique maximale en PAa après la prise,
  - ° C<sub>max</sub>\* représentant la concentration plasmatique maximale en PAa obtenue dans les mêmes conditions que C<sub>max</sub>, avec une forme pharmaceutique orale à libération
  - 30 immédiate de référence, contenant une même dose de PAa.

De préférence, cette forme médicamenteuse est conçue de telle sorte, et en particulier le revêtement des microcapsules, qu'elle conduit à la diminution de l'écart type inter- et/ou intra-individuel du C<sub>max</sub>, lorsqu'elle est administrée oralement à un échantillon de sujets, quel que soit l'état nourri ou à jeun des sujets, par rapport à une forme pharmaceutique à libération immédiate de PAa administrée à ce même échantillon de sujets, à une même dose,

35

ce qui permet d'assurer une plus faible variabilité de l'efficacité et de la sécurité thérapeutique de la forme pharmaceutique.

- L'une des caractéristiques de la forme médicamenteuse selon l'invention est ainsi définie au travers d'un test clinique de référence dans lequel la forme est administrée oralement à un échantillon de sujets humains, dans des conditions expérimentales qui peuvent être par exemple les suivantes : administration de la forme (gélule ou comprimé ou suspension) une fois par jour, à une dose donnée, après le petit déjeuner, à 20 volontaires sains au cours d'une étude en essais croisés. Les concentrations plasmatiques en PAa sont mesurées aux temps : 0 - 0,25 - 0,5 - 0,75 - 1 - 1,5 - 2 - 3 - 4 - 6 - 8 - 10 - 12 - 16 - 18 - 20 - 24 - 36 - 48 heures post-administration.

Ce test clinique définit l'invention par les propriétés pharmacocinétiques obtenues spécifiquement dans les conditions du test. Pour autant, l'invention n'est limitée à une mise en œuvre dans les conditions de ce test clinique de référence.

- On définit le facteur  $f$  de diminution de l'écart type inter- et/ou intra-individuel du  $C_{max}$  comme étant le rapport de l'écart type inter- et/ou intra-individuel du  $C_{max}$  de la forme pharmaceutique à libération immédiate de référence, à l'écart type inter- et/ou intra-individuel du  $C_{max}$  de la forme pharmaceutique selon l'invention, administrée à la même dose de PAa.
- Avantageusement, le facteur ( $f$ ) de diminution de l'écart type inter- et/ou intra-individuel du  $C_{max}$  est défini comme suit :  $f \geq 1,05$  ; de préférence  $f \geq 1,5$ , et, plus préférentiellement encore  $f$  est compris entre 2,0 et 20.

- Au sens de la présente invention, la modulation pic/vallée –MPV– moyenne du profil plasmatique d'un PA, est définie de la façon suivante : sur chacun des profils plasmatiques individuels, on mesure la concentration maximale individuelle  $c_{max}'$  et la concentration  $cT'$ ,  $T$  heures après une administration orale unique. La MPV est la moyenne arithmétique des rapports individuels  $c_{max}'/cT'$ .

- Pour un produit destiné à être administré quotidiennement au patient,  $T$  vaut 24 heures après l'administration unique. Si la concentration  $cT'$  ( $T=24h$ ) est inférieure à la limite de détection de la méthode de dosage utilisée et en dessous de la limite de détection de la méthode recommandée par la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique et/ou connue de l'homme de l'art, la concentration  $c_{24}'$  utilisée pour calculer la MPV sera remplacée par la concentration  $c_x'$  mesurée  $x$  heures après administration orale,  $x$  étant l'heure la plus tardive à laquelle on peut mesurer une concentration supérieure à la limite de détection de la méthode utilisée. Dans ce cas,  $x$  est inférieur à 24 heures après administration unique. Par exemple,  $x$  est égal à 18h, ou à défaut 12h.

Pour un produit destiné à être administré bi-quotidiennement au patient, T vaut 12 heures en administration unique. Ici également, si la concentration  $cT'$  ( $T=12h$ ) est inférieure à la limite de détection de la méthode de dosage utilisée et en dessous de la limite de détection de la méthode recommandée par la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique et/ou connue de l'homme de l'art, la concentration  $c_{12'}$  utilisée pour calculer la MPV sera remplacée par la concentration  $c_{x'}$  mesurée x heures après administration orale, x étant l'heure la plus tardive à laquelle on peut mesurer une concentration supérieure à la limite de détection de la méthode utilisée. Dans ce cas, x est inférieur à 12 heures après administration unique.

La forme médicamenteuse selon l'invention est conçue de telle sorte qu'elle conduit, lorsqu'elle est administrée oralement à un échantillon de sujets, à une modulation pic/vallée moyenne des profils plasmatiques du PAa inférieure ou égale à la modulation pic/vallée moyenne du PAa du même échantillon de sujets ayant reçu une même dose d'une forme à libération immédiate de PAa.

Au sens de l'invention, la réduction de la modulation pic/vallée des profils de concentration plasmatique est donnée, par exemple, par le facteur g de diminution de la modulation pic/vallée. Le facteur g est défini par le rapport de la modulation pic/vallée de la forme à libération immédiate de référence à la modulation pic/vallée de la forme concernée par l'utilisation selon l'invention.

De préférence, le facteur g de diminution de la modulation pic /vallée est tel que :  $g \geq 1,05$  ; de préférence  $g \geq 1,5$ , et, plus préférentiellement encore g est compris entre 2,5 et 20.

Conformément à l'utilisation selon l'invention, l'enrobage ou la matrice de la forme pharmaceutique est conçu de telle sorte que l'administration orale de cette forme, à un échantillon de sujets, conduise à une variabilité de la modulation pic/vallée des profils plasmatiques du PA, inférieure à la variabilité de la modulation pic/vallée du PA, du même échantillon de sujets ayant reçu une même dose d'une forme à libération immédiate de PA.

Au sens de l'invention, la réduction de la variabilité de la modulation pic/vallée des profils de concentration plasmatique est donnée, par exemple, par le facteur g' de diminution l'écart type de la modulation pic /vallée. Le facteur g' est défini par le rapport de l'écart type de la modulation pic/vallée de la forme à libération immédiate de référence à l'écart type de la modulation pic/vallée de la forme concernée par l'utilisation selon l'invention.

De préférence, le facteur  $g'$  de diminution de l'écart type de la modulation pic /vallée est tel que :  $g' \geq 1,1$  ; de préférence  $g' \geq 1,5$ , et, plus préférentiellement encore  $g'$  est compris entre 2,5 et 20.

- 5 Cette forme médicamenteuse à libération modifiée de PAa est également conçue de telle sorte que les microcapsules, une fois ingérées, sont dispersées et individualisées lorsqu'elles parviennent dans l'estomac, ce qui garantit une vidange gastrique régulière et progressive des micro-unités, à l'état nourri comme à jeun, et donc in fine une libération du PAa dans sa fenêtre gastro-intestinale de bioabsorption.

10

Définitions au sens de l'invention :

- ° Par "dose", on désigne au sens de l'invention la quantité de PAa contenue dans la forme médicamenteuse administrée par prise orale ;
- ° Par "Libération Immédiate", on désigne dans le présent exposé, la libération par  
15 une Forme à Libération Immédiate (FLI) de la plus grande partie de la quantité de PAa en un temps relativement bref, par exemple :
  - au moins 70 % du PAa sont libérés in vivo en une heure, de préférence en trente minutes, après l'ingestion orale.
  - ou au moins 70 % du PAa sont libérés en 1 heure, de préférence en trente minutes,  
20 à tout pH compris entre 1,4 et 6,8 dans un test de dissolution in vitro.

Tous les profils de dissolution dont il est question dans le présent exposé, sont réalisés selon les indications de la pharmacopée européenne 4<sup>ème</sup> édition intitulée : "Essai de la dissolution des formes orales solides" : dissolutest de type II effectué en conditions SINK à 37°C et agité à 100 tours/min.

- 25 ° Par "libération modifiée", on désigne dans le présent exposé, la libération de PAa par une formulation pharmaceutique orale, s'effectuant in vivo à une vitesse inférieure à celle d'une "Formulation à Libération Immédiate" de référence FLI\*. Une telle formulation à libération modifiée peut, par exemple, comprendre une phase à libération immédiate et une phase à libération lente. Des formulations à libération modifiées sont  
30 bien connues dans ce domaine ; voir par exemple Remington : *The science and practice of pharmacy*, 19<sup>ème</sup> édition, Mack publishing Co. Pennsylvanie, USA. La libération modifiée peut être notamment une libération prolongée et/ou contrôlée, voire retardée.

- ° Les paramètres pharmacocinétiques dont il est question dans la présente invention sont définis de la façon suivante. Après administration orale de la forme pharmaceutique à  
35 un échantillon de N sujets humains, on mesure le profil de concentration plasmatique individuel sur chacun des patients, d'où l'on tire les paramètres pharmacocinétiques individuels: Tmax, Cmax, C18h, :

➤ T<sub>max</sub> est le temps au bout duquel la concentration plasmatique atteint son maximum, C<sub>max</sub>.

➤ C<sub>18h</sub> est la concentration plasmatique 18 heures après l'administration.

5 A partir de ces paramètres individuels, l'homme de l'art calcule traditionnellement les valeurs moyennes de ces paramètres et leurs écarts types. On trouvera plus de détails sur la discussion de ces paramètres dans l'ouvrage : Pharmacokinetics and pharmacodynamic Data Analysis 3rd ed., J. Gabrelsson et al., Kristianstads Bocktryckeri AB, Sweden, 2000.

° La comparaison des paramètres C<sub>18h</sub> et C<sub>18h</sub>\*, C<sub>max</sub> et C<sub>max</sub>\* se fait de manière statistiquement significative, dans les mêmes conditions et à une même dose de PAa.

10 ° La modulation pic/vallée des profils de concentration plasmatique est définie par la moyenne du rapport C<sub>max</sub> / C<sub>18h</sub> du PAa.

° L'expression "dispersées et individualisées" signifie que les microcapsules à base de PAa ne sont pas piégées dans une matrice lorsqu'elles arrivent dans l'estomac juste après leur ingestion. Les microcapsules se disséminent dans l'estomac après leur entrée  
15 dans ce dernier.

Avantageusement, la forme médicamenteuse selon l'invention comprend des micro-granules à libération immédiate de PAa.

20 Les avantages secondaires de l'invention sont notamment les suivants :

→ Cette forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une ou deux fois par jour, est telle que, une fois ingérée, le PAa qu'elle contient est libéré dans le tractus gastro-intestinal et bioabsorbé dans sa fenêtre d'absorption, même si celle-ci est étroite.

25 → Cette forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une ou deux fois par jour, garantit qu'une fois la forme pharmaceutique orale ingérée, le PAa qu'elle contient ne passera pas devant sa fenêtre de bioabsorption ( !!! ) sans être libéré.

→ Cette forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une ou deux fois par jour, garantit qu'une fois la forme pharmaceutique orale ingérée, le PAa qu'elle contient sera  
30 libéré indépendamment de l'état ouvert ou fermé du pyllore.

→ Cette forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une ou deux fois par jour n'est pas ou peu sujette au phénomène de variabilité inter- et/ou intra-individuelle de la vidange gastrique et, in fine de l'absorption in vivo de PAa.

→ Cette forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une ou deux fois par jour est  
35 au moins aussi efficace que les formes une prise par jour à libération immédiate, en usage actuellement.

→ Cette forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une ou deux fois par jour et comprenant des microcapsules à libération modifiée de PAa, tire une partie de ses

avantages de la taille réduite ( $\leq 1000 \mu\text{m}$ ) de ces microcapsules et leur grand nombre (e.g. au moins un millier par dose), ce qui permet une vidange gastrique progressive et bien contrôlée.

- Cette forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une ou deux fois par jour, permet d'accroître le  $T_{\text{max}}$  des PAa ainsi que la durée pendant laquelle la concentration plasmatique en PAa est supérieure à la concentration plasmatique minimale en PAa, en dessous de laquelle le PAa est thérapeutiquement inefficace.
- Cette forme pharmaceutique orale de PAa, présente un profil de dissolution in vitro indépendant de la dose de PAa.
- Cette forme pharmaceutique orale de PAa est composée de microparticules qui ont la même composition pondérale quelles que soient les doses de PAa.
- Cette forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une ou deux fois par jour, est adaptée à des patients ayant des difficultés à avaler, notamment à des enfants ou des nourrissons qui ne peuvent non seulement pas avaler mais qui, de surcroît, nécessitent une adaptation de la dose administrée en fonction de leur poids.
- Cette forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une ou deux fois par jour, offre la possibilité de mélanger le PAa avec un ou plusieurs autres principes actifs dans une même forme orale, les temps de libération respectifs de ces différents principes actifs pouvant être facilement ajustés, indépendamment les uns des autres.
- Cette forme pharmaceutique orale de PAa, peut exister sous diverses présentations galéniques, dont notamment : comprimé, sachet, suspension buvable, gélule...
- La forme galénique orale selon l'invention est constituée d'un grand nombre (par exemple de l'ordre d'un à plusieurs milliers) de microcapsules (ou microgranules à libération immédiate de Paa, ou d'un mélange de plusieurs types de microcapsules ou microgranules), cette multiplicité assurant statistiquement une bonne reproductibilité de la cinétique de transit du PAa dans tout le tractus gastro-intestinal, et par suite un bon contrôle de la biodisponibilité et une meilleure efficacité.
- La mise en oeuvre d'un mélange de microcapsules de profils de libération modifiée différents, permet de réaliser des profils de libération assurant par un réglage adéquat des différentes fractions, un niveau de concentration plasmatique de PAa constant.
- La sensibilité à la variabilité de la vidange gastrique est moindre, car la vidange, qui s'effectue ici sur un grand nombre de particules est statistiquement plus reproductible.
- On évite la mise en contact des tissus avec une dose élevée de PAa ("dose dumping"). Chaque microcapsule ne contient en effet qu'une dose très réduite de PAa. On s'affranchit ainsi du risque de détérioration des tissus par surconcentration locale de PAa.
- Cette forme pharmaceutique n'induit pas de dégradation du PAa de départ et préserve le polymorphisme initial du PAa.

- Leur taille inférieure ou égale à 1000  $\mu\text{m}$  ainsi que les caractéristiques de leur enrobage éventuel permet aux microcapsules d'accroître leur temps de transit dans les parties hautes du tractus gastro-intestinal, ce qui assure un accroissement de la durée de passage du PAa devant sa fenêtre d'absorption et maximise ainsi la biodisponibilité du PAa.

Conformément à un premier mode de réalisation de l'invention, la forme médicamenteuse est caractérisée en ce que 70% du PAa sont libérés entre 1 et 24h, de préférence 2 et 15h et plus préférentiellement 2 et 12h.

- 10 Avantageusement, cette forme médicamenteuse est caractérisée par un profil de dissolution in vitro de la forme pharmaceutique orale tel que, pour toute valeur du temps  $t$  comprise entre 2h et  $t(70\%)$ , de préférence pour toute valeur du temps  $t$  comprise entre 1 h et  $t(70\%)$ , le pourcentage de PAa dissous est supérieur ou égal à  $35\,t / t(70\%)$ .
- 15 La composition du revêtement des microcapsules selon le premier mode de réalisation, correspond, avantageusement, à l'une des deux familles A et B suivantes :

#### Famille A

- 1A -au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus, présent à raison de 50 à 90, de préférence 50 à 80 en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et comprenant au moins un dérivé non hydrosoluble de la cellulose ;
- 20 2A -au moins un polymère azoté (P2) présent à raison de 2 à 25, de préférence 5 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un polyacrylamide et/ou un poly-N-vinylamide et/ou un poly-N-vinyl-lactame ;
- 25 3A -au moins un plastifiant présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins l'un des composés suivants : les esters du glycérol, les phtalates, les citrates, les sébaçates, les esters de l'alcool cétylique, l'huile de ricin ;
- 30 4A -au moins un agent tensio-actif et/ou lubrifiant, présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et choisi parmi les tensio-actifs anioniques, et/ou parmi les tensio-actifs non ioniques, et/ou parmi les agents lubrifiants ; ledit agent pouvant comprendre un seul ou un mélange des susdits produits ;

35

#### Famille B :

- 1B - au moins un polymère filmogène insoluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal,



- 2B - au moins un polymère hydrosoluble,
- 3B - au moins un plastifiant,
- 4B - et éventuellement au moins un agent tensioactif/lubrifiant de préférence constitué par au moins un tensioactif anionique et/ou au moins un tensioactif non ionique.

5

Selon une modalité préférée de l'invention, les familles A et B dans lesquelles sont choisies les constituants de la composition d'enrobage, sont les suivantes :

Famille A

- 10 1A - éthylcellulose et/ou acétate de cellulose ;
- 2A - polyacrylamide et/ou polyvinyl-pyrrolidone ;
- 3A - huile de ricin ;
- 4A - sel alcalin ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés, ester de sorbitan polyoxyéthyléné, dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénée,
- 15 stéarate, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc, stéaryl fumarate, de préférence de sodium, béhénate de glycérol ; pris à eux seuls ou en mélange entre eux ;

Famille B :

- 20 1B
- les dérivés non hydrosolubles de la cellulose, l'éthylcellulose et/ou l'acétate de cellulose étant particulièrement préférés,
- les polymères acryliques non hydrosolubles,
- les polyvinylacétates,
- 25 et leurs mélanges.
- 2B
- les dérivés hydrosolubles de la cellulose,
- les polyacrylamides,
- les poly-N-vinylamides,
- 30 les poly-N-vinyl-lactames,
- les alcools polyvinyliques (APV),
- les polyoxyéthylènes (POE),
- les polyvinylpyrrolidones (PVP) (ces dernières étant préférées),
- et leurs mélanges ;
- 35 3B
- le glycérol et ses esters, de préférence dans le sous-groupe suivant : glycérides acétylés, glycérylmonostéarate, glycéryl-triacétate, glycéryltributyrate,

- les phtalates, de préférence dans le sous-groupe suivant : dibutylphtalate, diéthylphtalate, diméthylphtalate, dioctylphtalate,
- les citrates, de préférence dans le sous-groupe suivant : acétyltributylcitraate, acétyltriéthylcitraate, tributylcitraate, triéthyl-citraate,
- 5 les sébaates, de préférence dans le sous-groupe suivant : diéthylsébaate, dibutylsébaate,
- les adipates,
- les azélates,
- les benzoates,
- 10 les huiles végétales,
- les fumarates de préférence le diéthylfumarate,
- les malates, de préférence le diéthylmalate,
- les oxalates, de préférence le diéthyloxalate,
- les succinates ; de préférence le dibutylsuccinate,
- 15 les butyrates,
- les esters de l'alcool cétylique,
- l'acide salicylique,
- la triacétine,
- les malonates, de préférence le diéthylmalonate,
- 20 l'huile de ricin (celle-ci étant particulièrement préférée),
- et leurs mélanges ;
- 4B
- les sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés,
- 25 les huiles polyoxyéthylénées de préférence l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée,
- les copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène,
- les esters de sorbitan polyoxyéthylénés,
- les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés,
- les stéarates, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc,
- 30 les stéarylfumarates, de préférence de sodium,
- le béhénate de glycérol,
- et leurs mélanges.

- De préférence, la pellicule d'enrobage est constituée par une seule couche, dont la masse
- 35 représente de 1 à 50 % en poids, de préférence de 5 à 40 % en poids, de la masse totale des microcapsules.

D'autres détails et des exemples de compositions et de procédés d'obtention des microcapsules selon le premier mode de réalisation selon l'invention sont données dans le WO-A-03/084518 dont le contenu est intégré dans le présent exposé par référence.

- 5 Pour plus de données sur le plan qualitatif et quantitatif, s'agissant de la composition d'enrobage de famille A, on se référera au brevet européen EP-B-0 709 087 dont le contenu est intégré dans le présent exposé par référence.

Conformément à un deuxième mode de réalisation de l'invention, la forme médicamenteuse orale est telle que :

- 10 la libération de PAa, est régie par deux mécanismes distincts de déclenchement, l'un étant basé sur une variation de pH et l'autre permettant la libération de PAa, au bout d'un temps prédéterminé de résidence dans l'estomac ;  
→ à pH constant 1,4, le profil de dissolution comporte une phase de latence de durée inférieure ou égale à 7 heures, de préférence inférieure ou égale à 5 heures, et plus  
15 préférentiellement encore comprise entre 1 à 5 heures,  
→ et le passage de pH 1,4 à pH 7,0, conduit à une phase de libération débutant sans temps de latence.

- Conformément au deuxième mode de réalisation de l'invention, la forme pharmaceutique a  
20 un profil de dissolution in vitro qui peut être tel qu'indiqué ci après :

- moins de 20 % du PAa sont libérés au bout de 2 heures à pH = 1,4 ;
- au moins 50 % du PAa sont libérés au bout de 16 heures à pH = 1,4.

- Avantageusement, les microcapsules à libération modifiée de PAa, selon le deuxième  
25 mode de réalisation de l'invention, ont les spécificités suivantes :

- le revêtement permettant la libération modifiée de PAa comprend un matériau composite
  - ⇒ comportant :
    - au moins un polymère hydrophile I porteur de groupements  
30 ionisés à pH neutre,
    - au moins un composé hydrophobe II ;
  - ⇒ représentant une fraction massique (% poids par rapport à la masse totale des microcapsules)  $\leq 40$  ; et
- leur diamètre moyen est inférieur à 2000  $\mu\text{m}$ , et de préférence compris entre 50 et 800  
35  $\mu\text{m}$  et, plus préférentiellement encore, entre 100 et 600  $\mu\text{m}$ .

Selon une autre caractéristique avantageuse, le matériau composite I-II du revêtement permettant la libération modifiée de PAa, est tel que :

- ⇒ le ratio pondéral II/I, est compris entre 0,2 et 1,5, de préférence entre 0,5 et 1,0,  
 ⇒ et le composé II hydrophobe est sélectionné parmi les produits cristallisés à l'état solide et ayant une température de fusion  $T_m \geq 40^\circ\text{C}$ , de préférence  $T_m \geq 50^\circ\text{C}$ , et plus préférentiellement encore  $40^\circ\text{C} \leq T_m \leq 90^\circ\text{C}$ .

Selon un mode de mise en œuvre de prédilection, le polymère hydrophile I est choisi parmi :

- I.a les copolymères d'acide (méth)acrylique et d'ester alkyle d'acide (méth)acrylique et leurs mélanges ;
- I.b les dérivés de la cellulose, de préférence les acétates de celluloses, les phtalates de celluloses, les succinates de celluloses et leurs mélanges, et, plus préférentiellement encore les phtalates d'hydroxypropylméthylcelluloses, les acétates d'hydroxypropyl-méthylcelluloses, les succinates d'hydroxypropylméthylcelluloses et leurs mélanges ;
- et leurs mélanges.

Les polymères I encore plus préférés sont des copolymères d'acide(méth)-acryliques et d'esters d'alkyle (e.g. alkyle en C1-C6) d'acide(méth)acrylique. Ces copolymères sont, par exemple, du type de ceux commercialisés par la société Röhm Pharma Polymers sous les marques déposées EUDRAGIT®, des séries L et S (comme par exemple les EUDRAGIT® L100, S100, L30 D-55 et L100-55). Ces copolymères sont des copolymères entériques anioniques et solubles en milieu aqueux à des pH supérieurs à ceux rencontrés dans l'estomac.

Toujours selon le mode de mise en œuvre de prédilection, le composé II est choisi parmi le groupe de produits suivants :

- II.a cires végétales prises à elles seules ou en mélanges entre-elles ;
- II.b huiles végétales hydrogénées prises à elles seules ou en mélange entre-elles ;
- II.c mono et/ou di et/ou tri esters du glycérol et d'au moins un acide gras ;
- II.d mélanges de monoesters, de diesters et de triesters du glycérol et d'au moins un acide gras ;
- II.e et leurs mélanges.

De manière plus préférée encore, le composé II est choisi parmi le groupe de produits suivants : huile hydrogénée de graines de coton, huile hydrogénée de graines de soja, huile de palme hydrogénée, béhénate de glycérol, huile de ricin hydrogénée, tristéarine, tripalmitine, trimyristine, cire jaune, matière grasse dure ou matière grasse utile comme bases de suppositoires, matières grasses laitières anhydres, lanoline, palmitostéarate de

glycerol, stéarate de glycérol, macrogolglycérides lauryliques, alcool cétylique, diisostéarate de polyglycérol, diéthylène glycol monostéarate, éthylène glycol monostéarate, Oméga 3 et tout mélange d'entre eux,

- 5 de préférence dans le sous-groupe de produits suivants : huile hydrogénée de graines de coton, huile hydrogénée de graines de soja, huile de palme hydrogénée, béhénate de glycérol, huile de ricin hydrogénée, tristéarine, tripalmitine, trimyrastine et tout mélange d'entre eux.

En pratique et sans que cela ne soit limitatif, on préfère que le composé II soit choisi :

- dans le groupe de produits commercialisés sous les marques suivantes : Dynasan®,  
10 Cutina®, Hydrobase®, Dub®, Castorwax®, Croduret®, Compritol®, Sterotex®, Lubritab®, Apifil®, Akofine®, Softisan®, Hydrocote®, Livopol®, Super Hartolan®, MGLA®, Corona®, Protalan®, Akosoft®, Akosol®, Cremao®, Massupol®, Novata®, Suppocire®, Wecobee®, Witepsol®, Lanolin®, Incromega®, Estaram®, Suppoweiss®, Gelucire®, Precirol®, Emulcire®, Plurol diisostéarique®, Geleol®,  
15 Hydrine®, Monthyle® et leurs mélanges ;
- ainsi que dans le groupe d'additifs dont les codes sont les suivants : E 901, E 907, E 903 et leurs mélanges ;
- et, de préférence dans le groupe de produits commercialisés sous les marques suivantes : Dynasan® P60, Dynasan® 114, Dynasan® 116, Dynasan® 118, Cutina®  
20 HR, Hydrobase® 66-68, Dub® HPH, Compritol® 888, Sterotex® NF, Sterotex® K, Lubritab® et leurs mélanges.

Selon une autre caractéristique intéressante de l'invention, le revêtement permettant la libération modifiée de PAa est exempt de talc.

25

Avantageusement, l'enrobage des microcapsules peut comprendre, outre les constituants essentiels I et II, d'autres ingrédients classiques et connus de l'homme du métier, tels que notamment :

- des colorants,
- 30 ○ des plastifiants comme par exemple le dibutylsébaçate,
- des composés hydrophiles, comme par exemple la cellulose et ses dérivés ou la polyvinylpyrrolidone et ses dérivés,
- et leurs mélanges.

- 35 Sans que cela ne soit limitatif et selon une forme de réalisation encore plus préférée, le revêtement des microcapsules à libération modifiée de PAa comprend une seule pellicule d'enrobage composite I-II.

D'autres détails et des exemples de compositions et de procédés d'obtention des microcapsules selon le second mode de réalisation selon l'invention sont données dans le WO-A-03/030878 dont le contenu est intégré dans le présent exposé par référence.

5 Sur le plan quantitatif, la monocouche d'enrobage peut représenter, par exemple, au plus 40 %, de préférence au plus 30 % en poids des microcapsules. Un tel taux limité d'enrobage permet de réaliser des unités galéniques contenant chacune une haute dose de principe actif, sans dépasser une taille rédhibitoire au regard de la déglutition. L'observance et donc le succès du traitement ne peuvent que s'en trouver améliorés.

10 Selon un troisième mode de réalisation de l'invention, la forme pharmaceutique orale selon l'invention comprend au moins deux populations de microcapsules à libération modifiée de PAa. Chaque population de microcapsules à libération modifiée PAa, peut être conforme au premier ou au deuxième mode de réalisation de l'invention

15 Selon une variante -2i- du deuxième mode de réalisation de l'invention combinée au troisième mode de réalisation, la forme pharmaceutique orale selon l'invention comprend au moins deux populations de microcapsules ayant des profils de dissolution différents, pour au moins une valeur de pH comprise entre 1,4 et 7,4.

20 Selon une variante -2ii- du deuxième mode de réalisation de l'invention combinée au troisième mode de réalisation, la forme pharmaceutique orale selon l'invention comprend au moins deux populations de microcapsules à libération modifiée de PAa différent par leurs pH de déclenchement respectifs.

25 Selon encore une autre variante -2iii- du deuxième mode de réalisation de l'invention combinée au troisième mode de réalisation, la forme pharmaceutique orale selon l'invention comprend au moins deux populations de microcapsules à libération modifiée de PAa différant par leurs temps de déclenchement respectifs.

30 Selon un quatrième mode de réalisation de l'invention, la forme pharmaceutique orale selon l'invention comprend au moins une population de microcapsules à libération modifiée de PAa et au moins une population de microgranules à libération immédiate de PAa .

35 Selon une variante -2iv- du deuxième mode de réalisation de l'invention combinée au quatrième mode de réalisation, la forme pharmaceutique orale selon l'invention comprend :

- au moins une population de micro-granules à libération immédiate de PAa ;
- au moins une population P1 de microcapsules à libération modifiée de PAa, et
- au moins une population P2 de microcapsules à libération modifiée de PAa ;

et, par ailleurs, les pH de déclenchement respectifs de P1 et de P2 diffèrent d'au moins 0,5 unité de pH, de préférence d'au moins 0,8 unités de pH, et, plus préférentiellement encore, d'au moins 0,9 unité de pH.

- 5   Avantageusement, les pH de déclenchement respectifs des différentes populations de microcapsules à libération modifiée de PAa, sont compris entre 5 et 7.

Selon une variante -2v- du deuxième mode de réalisation de l'invention combinée au quatrième mode de réalisation, la forme pharmaceutique orale selon l'invention  
10   comprend :

- au moins une population de micro-granules à libération immédiate de PAa ;
- au moins une population P1' de microcapsules à libération modifiée de PAa, dont le pH de déclenchement est égal à 5,5 ; et
- au moins une population P2' de microcapsules à libération modifiée de PAa,  
15   dont le pH de déclenchement est compris entre 6,0 inclus et 6,5 inclus.

Les populations P1, P2, P1' et P2' des variantes -2iv- et -2v- du 2<sup>ème</sup> mode de réalisation comprennent des microcapsules à libération modifiée de PAa, obtenues conformément au 2<sup>ème</sup> mode de réalisation de l'invention.

20

Pour illustrer les variantes selon lesquelles des microgranules à libération immédiate de PAa sont présentes dans la forme pharmaceutique selon l'invention, on peut préciser que ces variantes peuvent correspondre aux cas où cette forme pharmaceutique comprend par exemple au moins une population de microgranules à libération immédiate de PAa, dont le  
25   comportement dans un test de dissolution in vitro est tel qu'au moins 80 % de PAa sont libérés en 1 heure à tout pH compris entre 1,4 et 7,4.

Avantageusement, le PAa est sélectionné parmi les opiacés, et, plus particulièrement dans le groupe comprenant les composés suivants :

- 30   Anileridine, Acétorphine, Acétylalphaméthylfentanyl, Acétyldihydrocodéine, Acétylméthadol, Alfentanil, Allylprodine, Alphacétylméthadol, Alphaméprodine, alphaprodine, Alphaméthadol, Alphaméthylfentanyl, Alpha- méthylthiofentanyl, Alphaprodine, Aniléridine, Atropine, Butorphanol, Benzéthidine, Benzylmorphine, Béta-hydroxyfentanyl, Béta-hydroxy-méthyl-3-fentanyl, Bétacétylméthadol, Bétaméprodine,  
35   Bétaméthadol, Bétaprodine, Bezitramide, Buprénorphine, Butyrate de dioxaphétyl, Clonitazène, Cyclazocine, Cannabis, Cétobémidone, Clonitazène, Codéine, Coca, Cocaïne, Codoxime, Concentré de paille de pavot, dézocine, dimenoxadol, dioxaphétylbutyrate, dipipanone, Désomorphine, Dextromoramide, Dextropropoxyphène,

- Diampromide, Diéthylthiambutène, Difénoxine, Dihydrocodéine, Dihydroétorphine,  
 Dihydromorphine, Diménoxadol, Dimépheptanol, Diméthylthiambutène, Diphénoxyate,  
 Dipipanone, Drotébanol, Eptazocine, Ethoheptazine, Ethylméthylthiambutène,  
 éthylmorphine, étonitazène, Ecgonine, Ephédrine, Ethylméthylthiambutène,  
 5 Ethylmorphine, Etonitazène, Etorphine, Etoxéridine, Fentanyl, Furéthidine, Héroïne,  
 Hydrocodone, Hydromorphinol, Hydromorphone, Hydroxypéthidine, Isométhadone,  
 Kétobemidone, Levallorphane, lofentanil, Lévométhorphane,, Lévomoramide,  
 Lévo-phénacylmorphane, Lévorphanol, Meptazinol, Mèpéridine, Métazocine, Méthadone,  
 Méthyl-désorphine, Méthyl-dihydromorphine, Méthylphénidate, Méthyl-3-thiofentanyl,  
 10 Méthyl-3-fentanyl, Métopon, Moramide, Morphéridine, Morphine, MPPP, Myrophine,  
 Nalbuphine, Narceine, Nicomorphine, Norlevorphanol, Norméthadone, Nalorphine,  
 Normorphine, Nicocodine, Nicodicodine, Nicomorphine, Noracyméthadol, Norcodéine,  
 Norlévorphanol, Norméthadone, Normorphine, Norpipanone, Opium, Oxycodone,  
 Oxymorphone, Papaveretum, Phénadoxone, Phénopéridine, Promédol, Propéridine,  
 15 Propiram, Propoxyphène Para-fluorofentanyl, PEPAP, Pentazocine, Péthidine,  
 Phénampromide, Phénazocine, Phénomorphane, Phénopéridine, Pholcodine, Piminodine,  
 Piritramide, Proheptazine, Propanolol, Propéridine, Propiram, Racéméthorphane,  
 Racémoramide, Racémorphane, Rémifentanyl, Sufentanyl, Thébacone, Thébaïne,  
 Thiofentanyl, Tilidine, Trimépéridine, Tramadol, les sels pharmaceutiquement acceptables  
 20 de ces composés et les mélanges de ces composés et/ou de leurs sels.

Les formes médicamenteuses orales selon l'invention, peuvent comprendre au moins un  
 autre principe actif différent d'un PAa. L'abréviation PA désignera ci-après  
 indifféremment un ou plusieurs principes actifs différents d'un PAa.

- 25 La libération in vivo ou vitro du PA peut être immédiate ou modifiée. Le PA peut être  
 contenu dans des microgranules à libération immédiate du PA ou dans des microcapsules  
 à libération modifiée du PA.

- Ce PA peut être choisi, entre autres, dans le groupe comprenant les antidépresseurs  
 amphétamines, anorexigènes, antalgiques, antiépileptiques, antimigraineux,  
 30 antiparkinsoniens, antitussifs, anxiolytiques, barbituriques, benzodiazépines, hypnotiques,  
 laxatifs, neuroleptiques, psychostimulants, psychotropes, sédatifs, stimulants,  
 anti-inflammatoires, les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés et les  
 mélanges de ces composés et/ou de leurs sels.

- A titre d'exemples d'anti-inflammatoires, on peut citer par exemple : ibuprofène,  
 35 acétaminophène, diclofénac, naproxène, bénomaxprofène, flurbiprofène, fénoprofène,  
 flubufène, kétoprofène, indoprofène, piroprofène, carprofène, oxaprozine, pramoprofène,  
 muroprofène, trioxapropène, suprofène, amineoprofène, acide tiaprofénique, fluprofène,  
 acide bucloxyque, indométhacine, sulindac, tolmétine, zomépirac, tiopinac, zidométacine,



acémétacin, fentiazac, clidanac, oxpinac, acide méfénamique, acide méclofénamique, acide flufénamique, acide niflumique, acide tolfénamique, diflurisal, flufénisal, piroxicam, sudoxicam or isoxicam, les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés et les mélanges de ces composés et/ou de leurs sels..

5

Conformément à une modalité intéressante de l'invention, la forme médicamenteuse comprend au moins deux populations de microcapsules ayant des profils de libération différents suivant le facteur de similarité f2.

- 10   Avantageusement, les moyens anti-mésusage de la forme médicamenteuse comportent des moyens (b) prévus pour éviter le mésusage du PAa après une éventuelle extraction liquide.

De préférence, la forme médicamenteuse de l'invention est exempte d'agent(s) antagoniste(s) du PAa.

15

De préférence, les moyens (a) anti-broyage de la forme médicamenteuse comprennent :

- un surenrobage de protection des microcapsules de PAa ayant au moins l'une des caractéristiques suivantes :
  - des propriétés viscoélastiques pour absorber l'énergie dissipée lors du broyage
  - 20   · une faible force de cohésion pour favoriser la rupture du surenrobage et non des microcapsules
  - une faible énergie de surface pour favoriser le glissement des microcapsules lors du broyage,
  - une aptitude à former une pâte sous fort cisaillement,
- 25   → et/ou des excipients à l'état libre, c'est à dire non contenus dans, ni supportés par des microcapsules et aptes à contrarier, voire à empêcher le broyage des microcapsules de PAa.

- 30   Avantageusement, le surenrobage de protection des microcapsules à libération de PAa est conçu de telle sorte qu'il permette, en cas de broyage, le maintien d'une libération non immédiate pour au moins une partie desdites microcapsules à libération modifiée de PAa.

Plus précisément, le surenrobage de protection des microcapsules de PAa comprend préférentiellement :

- 35   i.   au moins un composé filmogène assurant la cohésion du surenrobage et au moins l'un des trois composés suivants :
- ii.   un lubrifiant/mottant
  - iii.   un composé viscoélastique

## iv. un plastifiant.

En pratique, le composé filmogène (i) est par exemple choisi parmi :

- 5                   → les dérivés cellulosiques  
                  → les polymères acryliques  
                  → et leurs mélanges

S'agissant de l'agent lubrifiant/mottant (ii), il est plus spécialement choisi dans le groupe comprenant :

- 10   • l'acide stéarique et les stéarates, de préférence les stéarates de calcium, de zinc ou de magnésium ;  
     • l'oxyde de magnésium ;  
     • les poloxamers ;  
     • le benzoate de sodium ;  
15   • les tensioactifs anioniques, cationiques ou non-ioniques ;  
     • les amidons de préférence de maïs ;  
     • le talc ;  
     • la silice colloïdale ;  
20   • les cires de préférence les huiles végétales hydrogénées ; et plus préférentiellement encore les huiles de coton hydrogénées, les huiles de soja hydrogénées, les huiles de palme hydrogénées, les béhénates de glycérol, les huiles de ricin hydrogénées, les tristéarines, les tripalmitines, les trimyristines, les cires jaunes, les graisses dures, les matières grasses laitières anhydres, les lanolines, les palmitostéarates de glycérol, les stéarates de glycérol, les macrogolglycérides d'acide laurique, les alcools cétyliques,  
25   les diisostéarates de polyglycyle, les monostéarates de diéthylène glycol, les monostéarates d'éthylène, les omégas 3 et les mélanges de tout ou partie de ces cires ; et/ou  
     • les bases grasses pour suppositoires comprenant la glycérine, les triglycérides, les huiles de théobroma, les beurres de cacao et les mélanges de tout ou partie de ces  
30   produits  
     • et leurs mélanges.

L'agent viscoélastique (iii) est quant à lui préférentiellement sélectionné dans le groupe de produits suivants :

- 35   • les poly-N-vinylamides,  
     • les gommes bases,  
     • les alcools gras,  
     • les poly-N-vinyl-lactames,

- les alcools polyvinyliques (APV),
- les polyoxyéthylènes (POE),
- les polyéthylèneglycols (PEG),
- les polydextroses,
- 5 • les mono, di et polysaccharides hydrogénés,
- les polyvinylpyrrolidones (PVP) (ces dernières étant préférées),
- et leurs mélanges.

De façon privilégiée, le plastifiant (iv) est sélectionné dans le groupe de produits suivants :

- 10 • le glycérol et ses esters, de préférence dans le sous-groupe suivant : glycérides acétylés, glycérylmonostéarate, glycéryltriacétate, glycéryltributyrate,
- les phtalates, de préférence dans le sous-groupe suivant : dibutylphthalate, diéthylphthalate, diméthylphthalate, dioctyl-phthalate,
- les citrates, de préférence dans le sous-groupe suivant : acétyltributylcitra-  
15 acétyltriéthylcitra-  
te, tributylcitra-  
te, triéthyl-citra-  
te,
- les sébaçates, de préférence dans le sous-groupe suivant : diéthylsébaçate, dibutylsébaçate,
- les adipates,
- les azélates,
- 20 • les benzoates,
- les huiles végétales, de préférence les huiles de coton, les huiles de soja, les huiles de palme, les huiles de ricin et les mélanges de tout ou partie de ces huiles ;
- les fumarates de préférence le diéthylfumarate,
- les malates, de préférence le diéthylmalate,
- 25 • les oxalates, de préférence le diéthyloxalate,
- les succinates ; de préférence le dibutylsuccinate,
- les butyrates,
- les esters de l'alcool cétylique,
- la triacétine,
- 30 • les malonates, de préférence le diéthylmalonate,
- et leurs mélanges.

Les excipients éventuellement compris dans les moyens anti-broyage (a) sont plutôt choisis parmi :

- 35 • les agents de compression
- et/ou les microbilles inertes
- et/ou les gommes-bases
- et/ou les agents viscoélastiques du type de ceux définis ci-dessus.

De préférence, les moyens (b) prévus pour éviter le mésusage du PA après une éventuelle extraction liquide comprennent des excipients "viscosifiants" aptes à augmenter la viscosité du liquide d'extraction de manière à contrarier le mésusage notamment par voie injectable.

5

Ces excipients "viscosifiants" aptes à augmenter la viscosité du liquide d'extraction de manière à contrarier le mésusage notamment par voie injectable, sont préférablement présents :

10

- dans et/ou sur des microcapsules
- et/ou dans un surenrobage de tout ou partie des microcapsules de PAa,
- et/ou à l'état libre, c'est à dire non contenus dans, ni supportés par des microcapsules.

15

Il est plus particulièrement intéressant de prévoir dans la forme médicamenteuse selon l'invention, des excipients "viscosifiants" aptes à augmenter la viscosité du liquide utilisé pour l'éventuelle extraction selon une cinétique voisine de la cinétique d'extraction du PAa contenu dans les microcapsules, de façon à piéger le PAa extrait dans le milieu visqueux.

20

En pratique, les excipients compris dans les moyens (b), sont e.g. choisis dans les groupes de polymères suivants :

25

30

- les polyacides acryliques et leurs dérivés, et/ou
- les polyoxyéthylènes (POE), et/ou
- les alcools polyvinyliques (APV)
- les polyvinylpyrrolidones (PVP), et/ou
- les gélatines, et/ou
- les dérivés de la cellulose (e.g. hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, hydroxyéthylcellulose, carboxyméthylcellulose, hydroxypropylcellulose), et/ou
- les polysaccharides, de préférence dans le sous-groupe comprenant : l'alginate de sodium, les pectines, les guar, les xanthanes, les carraghénanes, les gellanes et
- et leurs mélanges.

35

La forme médicamenteuse selon l'invention présente au moins l'une des caractéristiques remarquables suivantes :

- elle n'est pas (ou difficilement) transformable en une forme sèche administrable par aspiration nasale ;
- elle n'est pas (ou difficilement) transformable en une forme injectable ;

- l'extraction du PAa par mastication et/ou broyage n'est pas (ou difficilement) efficace.

La forme médicamenteuse selon l'invention peut comprendre, outre des micro-unités constituées par des microcapsules à libération modifiée de PAa, des micro-unités de PAa autres que des microcapsules, à savoir des microgranules à libération immédiate de PAa et/ou d'un (d')autre(s) principe(s) actif(s) PA. Ces microgranules à libération immédiate sont, avantageusement non enrobées et peuvent être du même type que ceux utiles dans la préparation des microcapsules selon l'invention.

10

En outre, l'ensemble des micro-unités (microcapsules et éventuellement microgranules) constituant le médicament selon l'invention peut être formé par différentes populations de micro-unités, ces populations différant entre elles au moins par la nature du(ou des) principe(s) actif(s) autre(s) que le PAa contenu(s) dans ces micro-unités et/ou par la quantité de PAa ou en autre(s) principe(s) actif(s) éventuel(s) qu'elles contiennent et/ou par la composition du revêtement et/ou par le fait qu'elles sont à libération modifiée ou à libération immédiate.

Suivant une modalité particulière de mise en œuvre, la forme médicamenteuse selon l'invention se présente sous forme de dose unique orale journalière comprenant de 1000 à 500000 micro-unités contenant du PAa.

Suivant une autre modalité particulière de mise en œuvre, la forme médicamenteuse selon l'invention se présente sous forme de dose unique orale journalière comprenant de 1000 à 500000 microcapsules à libération modifiée de PAa.

Suivant une variante, la forme médicamenteuse selon l'invention comprend au moins une suspension de microcapsules de PAa dans une phase liquide aqueuse qui, de préférence, est saturée ou qui se sature en PAa au contact des microcapsules, le revêtement desdites microcapsules ayant, de préférence, une composition correspondant à l'une des deux familles A' et B' suivantes :

⇒ Famille A'

- ♦ 1A' -au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus, présent à raison de 50 à 90, de préférence 50 à 80 en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et comprenant au moins un dérivé non hydrosoluble de la cellulose ;
- ♦ 2A' -au moins un polymère azoté (P2) présent à raison de 2 à 25, de préférence 5 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition

- d'enrobage et constitué par au moins un polyacrylamide et/ou un poly-N-vinylamide et/ou un poly-N-vinyl-lactame ;
- ♦ 3A' -au moins un plastifiant présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins l'un des composés suivants : les esters du glycérol, les phtalates, les citrates, les sébaçates, les esters de l'alcool cétylique, l'huile de ricin ;
  - ♦ 4A' -au moins un agent tensio-actif et/ou lubrifiant, présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et choisi parmi les tensio-actifs anioniques, et/ou parmi les tensio-actifs non ioniques, et/ou parmi les agents lubrifiants ; ledit agent pouvant comprendre un seul ou un mélange des susdits produits ;
- ⇒ Famille B' :
- ♦ 1B' -au moins un polymère filmogène insoluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal,
  - ♦ 2B' -au moins un polymère hydrosoluble,
  - ♦ 3B' -au moins un plastifiant,
  - ♦ 4B' -et éventuellement au moins un agent tensioactif/lubrifiant de préférence sélectionné dans le groupe de produits suivants :
- ~ les tensioactifs anioniques,
  - ~ et/ou les tensioactifs non ioniques.

En pratique, les familles A' et B' de composition d'enrobage sont e.g. les suivantes :

- ⇒ Famille A' :
- ♦ 1A' - éthylcellulose et/ou acétate de cellulose ;
  - ♦ 2A' - polyacrylamide et/ou polyvinyl-pyrrolidone ;
  - ♦ 3A' - huile de ricin ;
  - ♦ 4A' - sel alcalin ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés, esters de sorbitan polyoxyéthylénés, dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénée, stéarates, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc, stéaryl fumarate, de préférence de sodium, béhénate de glycérol ; pris à eux seuls ou en mélange entre eux ;
- ⇒ Famille B' :
- ♦ 1B'
- ~ les dérivés non hydrosolubles de la cellulose, l'éthylcellulose et/ou l'acétate de cellulose étant particulièrement préférés,
  - ~ les polymères acryliques,
  - ~ les polyvinylacétates,

- ~ et leurs mélanges.
- ♦ 2B'
  - ~ les dérivés hydrosolubles de la cellulose,
  - ~ les polyacrylamides,
  - 5 ~ les poly-N-vinylamides,
  - ~ les poly-N-vinyl-lactames,
  - ~ les alcools polyvinyliques (APV),
  - ~ les polyoxyéthylènes (POE),
  - ~ les polyvinylpyrrolidones (PVP) (ces dernières étant préférées),
  - 10 ~ et leurs mélanges ;
- ♦ 3B '
  - ~ le glycérol et ses esters, de préférence dans le sous-groupe suivant :  
glycérides acétylés, glycérolmonostéarate, glycéryl-triacétate,  
glycéroltributyrate,
  - 15 ~ les phtalates, de préférence dans le sous-groupe suivant : dibutylphtalate,  
diéthylphtalate, diméthylphtalate, dioc-tylphtalate,
  - ~ les citrates, de préférence dans le sous-groupe suivant : acétyltributylcitrate,  
acétyltriéthylcitrate, tributylcitrate, triéthyl-citrate,
  - ~ les sébaçates, de préférence dans le sous-groupe suivant : diéthylsébaçate,  
20 dibutylsébaçate,
  - ~ les adipates,
  - ~ les azélates,
  - ~ les benzoates,
  - ~ les huiles végétales,
  - 25 ~ les fumarates de préférence le diéthylfumarate,
  - ~ les malates, de préférence le diéthylmalate,
  - ~ les oxalates, de préférence le diéthyloxalate,
  - ~ les succinates ; de préférence le dibutylsuccinate,
  - ~ les butyrates,
  - 30 ~ les esters de l'alcool cétylique,
  - ~ l'acide salicylique,
  - ~ la triacétine,
  - ~ les malonates, de préférence le diéthylmalonate,
  - ~ l'huile de ricin (celle-ci étant particulièrement préférée),
  - 35 ~ et leurs mélanges ;
- ♦ 4B'
  - ~ les sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou  
oléique étant préférés,

- ~ les huiles polyoxyéthylénées de préférence l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée,
- ~ les copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène,
- ~ les esters de sorbitan polyoxyéthylénés,
- 5 ~ les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés,
- ~ les stéarates, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc,
- ~ les stéaryl fumarates, de préférence de sodium,
- ~ le béhénate de glycérol,
- 10 ~ et leurs mélanges.

Suivant une modalité intéressante de cette variante, dans laquelle la forme médicamenteuse est en suspension, il est prévu que cette suspension comprenne des  
15 moyens (b) comportant des excipients "viscosifiants", qui se présentent sous forme de particules enrobées chacune par au moins une pellicule hydrophobe.

Cette pellicule hydrophobe comprend par exemple au moins un produit choisi dans le groupe comprenant les polymères insolubles dans les liquides du tractus.

Cette variante permet, lors d'une utilisation normale, que ces agents viscosifiants restent encapsulés et donc inactifs. En cas de mésusage faisant intervenir un broyage, la pellicule  
20 hydrophobe de ces agents viscosifiants se fissure, ceux-ci sont alors libérés et peuvent exprimer leur fonction en entraînant une augmentation significative de la viscosité, coupant court à tout mésusage par injection.

Avantageusement, le revêtement d'enrobage (contrôlant la diffusion du PAa) des  
25 microcapsules de la suspension est constitué par une seule couche.

Cette suspension comporte e.g. :

- 30 à 95 % en poids, de préférence 60 à 85 % en poids de phase liquide (avantageusement de solution aqueuse),
- 30 - 5 à 70 % en poids de préférence 15 à 40 % en poids de microcapsules.

En pratique, la quantité de phase liquide solvant (de préférence solution aqueuse) de PAa est préférablement telle que la proportion de PAa dissoute et provenant des microcapsules soit inférieure ou égale à 15 %, de préférence à 5 % en poids par rapport à la masse totale  
35 de PAa contenue dans les microcapsules.

De préférence, la phase liquide est au moins en partie, de préférence totalement, saturée en PAa consécutivement à l'incorporation des microcapsules dans cette phase liquide.



Une alternative pour cette suspension est que la saturation en PAa s'opère au moyen du PAa contenu dans les microcapsules.

- 5 Une autre alternative pour cette suspension est que la phase liquide soit au moins en partie, de préférence totalement, saturée en PAa à l'aide de PAa non encapsulé. Une autre alternative pour cette suspension est qu'elle soit présentée sous forme de poudre pour suspension buvable à reconstituer: la poudre contient tous les éléments de la suspension décrits ci-dessus hormis l'eau (ou la phase liquide) qui est ajoutée par l'utilisateur.
- 10 Au-delà des formes liquides, la forme médicamenteuse selon l'invention peut se présenter sous forme de sachet de poudre de microcapsules, de comprimé obtenu à partir de microcapsules, ou de gélule contenant des microcapsules.

- Selon un autre de ses aspects, l'invention englobe également l'utilisation des microcapsules à libération modifiée de PAa telles que définies supra et éventuellement des microgranules à libération immédiate de PAa tels que définis supra, pour la préparation de formes galéniques orales microparticulaires, pharmaceutiques, de préférence sous forme de comprimés avantageusement orodispersibles, de poudres, de gélules ou de suspensions.
- 15
- 20 Selon encore un autre de ses aspects, l'invention englobe également l'utilisation des microcapsules à libération modifiée de PAa telles que définies supra et éventuellement des microgranules à libération immédiate de PAa tels que définis supra, pour la préparation d'une forme pharmaceutique orale microparticulaire, thérapeutiquement sûre, conçue de telle sorte qu'une fois ladite forme pharmaceutique ingérée, les microcapsules qu'elle
- 25 comprend sont dispersées et individualisées lorsqu'elles parviennent dans l'estomac, ce qui permet à ces microcapsules d'être soumises à une vidange gastrique régulière et progressive, que le patient soit nourri ou à jeun lors de la prise, garantissant ainsi une libération de PAa dans sa fenêtre de bioabsorption.
- 30 Les exemples qui suivent illustrent l'invention.

### **EXEMPLES**

#### **Description des Figures illustrant les exemples :**

- 35 Figure 1 : profils de libération (% en poids de PAa en fonction du temps en heures) d'un comprimé intact et du comprimé broyé et à pH 1,4.
- Légende : -■- Comprimé intact, -□- Comprimé broyé ;

Figure 2 : profils de libération (% en poids de PAa en fonction du temps en heures) des microcapsules intactes et broyées à pH 1,4.

Légende : -Δ- microcapsules anti-mésusage ; -Δ- microcapsules anti-mésusage broyées

Figures 3 : profils de libération (% en poids de PAa en fonction du temps en heures) des microcapsules dans 0,1N HCl

Figure 4 : La figure 4A représente une photographie d'une observation à l'œil nu et la figure 4B représente une photographie d'une observation sous microscope optique, du contenu d'une gélule selon l'exemple 8.

10 Dans les exemples suivants, la metformine est utilisée comme principe actif modèle. L'hydrochlorate de metformine a une solubilité et une stabilité comparables à l'hydrochlorate d'oxycodone.

15 **Contre-Exemple 1** : Comprimés selon l'art antérieur

Des comprimés de metformine sont réalisés suivant l'US-B-5,656,295, Exemples 3-4, colonne 10, lignes 20 à 63, en remplaçant l'oxycodone par la metformine.

**Contre-Exemple 2** : Broyage des comprimés selon l'art antérieur.

20 Un comprimé de l'exemple 1 est placé dans un mortier en verre et broyé. Le comprimé broyé est testé dans un dissolutest de type II conforme à la Pharmacopée à 37°C est sous une agitation de 75 tours par minute dans les milieux suivant : i) solution d'HCl à pH 1,4. On constate que la libération de la metformine est quasi immédiate lorsque le comprimé a été préalablement broyé. Les profils de dissolution sont différents suivant le test du facteur  
25 de similarité  $f_2$  :  $f_2 < 50$ .

**Exemple 3** : Exemple selon l'invention.

Une solution de 755g de Metformine, 55,5g de PVP, et 3889g d'eau est pelliculée sur 216g des supports neutres de cellulose. 455g de granulés Metformine sont pelliculés avec  
30 un mélange 147g d'ethocel 20P, 7,35g de PVP, 7,35g de cremophor RH 40, 34,3g d'huile de ricin, 2,254 kg d'isopropanol. Les microcapsules sont ensuite séchées et tamisées sur 500µm.

Un mélange de 14,2g d'ethocel 20P, 1,5g de triéthylcitrate (TEC), 7,1g de stéarate de magnésium, 3,51g de PEG 6000 et 284g d'éthanol est pelliculé sur 55g des microcapsules  
35 obtenues précédemment. Les microcapsules sont ensuite séchées et tamisées sur 500µm.

**Exemple 4** : Broyage des microcapsules selon l'invention :

400mg de microcapsules de l'exemples 3 sont placés dans un mortier en verre et broyés. Les microcapsules sont récupérées et testées dans un dissolutest de type II conforme à la Pharmacopée à 37°C est sous une agitation de 75 tours par minute dans une solution d'HCl à pH 1,4. La figure 2 représente les profils de libération des microcapsules broyées et des microcapsules intactes. On constate que dans ce cas le profil de libération de la metformine reste prolongée et quasi identique au profil de microcapsules non broyées de l'exemple 3. Les profils de dissolution sont semblables suivant le test du facteur de similarité  $f_2$  :  $f_2 > 50$ .

**Exemple 5** : Mélange viscosifiant :

La facilité d'aspiration de différents agents viscosifiants utilisés seuls ou en mélange est reportée dans le tableau 1. La facilité d'aspiration a été évaluée sur des seringues à insuline d'un volume de 1 ml, à travers une aiguille (29G, ~0,33mm x 15mm). L'aspiration a été réalisée avec un filtre stérile en coton planté en bout d'aiguille. Le milieu est considéré comme non pompable si le temps nécessaire pour aspirer 1mL est supérieur à 5 min.

Tableau 1

Composé/ Solvant		Eau	Vodka	Ethanol 99%
A =Rhodigel	(40mg/1mL)	Non pompable	Non pompable	pompable (insoluble)
B= Ethocel 100P	(40mg/1mL)	pompable (insoluble)	pompable (insoluble)	Non pompable
C= Natrosol 250 HHX	(40mg/1mL)	Non pompable	Non pompable	pompable (insoluble)
Mélange ABC (3x40= 120mg/1mL)		Non pompable	Non pompable	Non pompable

Les agents viscosifiants pris séparément ne sont pas solubles et visqueux dans tous les solvants. Le mélange des agents viscosifiants permet d'atteindre des viscosités suffisantes pour que le système ne soit pas pompable dans les trois milieux considérés.

**Exemple 6 :** Exemple selon l'invention de particules d'agents viscosifiants à incorporer dans une formulation sachet ou suspension en vue d'éviter le mésusage par injection d'une suspension.

5 6g de PVP, 30g de Rhodigel, 30g d'Ethocel 100P, et 30g de Natrosol 250 HHX sont granulés avec une solution d'éthanol. 1g de triéthyl citrate sont ajoutés sous agitation à une solution de 8g d'Ethocel 07P, 2,1g d'alcool stéarylique, et 110g d'éthanol à 70°C. Après homogénéisation, la solution est ensuite pulvérisée sur 50g de granulés obtenus précédemment.

10 Le comportement rhéologique après dispersion dans l'eau des granulés pelliculés sous la forme intacte et après broyage est reporté dans le tableau 2 :

Tableau 2

	Granulé pelliculé (50mg/1mL) Non broyé	Granulé pelliculé (50mg/1mL) Broyé
Dispersion dans Eau :	Non visqueux	Visqueux, Non pompable

L'association de ces particules avec les microcapsules de PAa permet :

- 15
1. de traiter correctement les patients en leur proposant une suspension facile à avaler
  2. de lutter contre le mésusage pour une augmentation drastique de la viscosité après broyage et mise en suspension .

**Exemple 7: Microparticules d'Oxycodone HCl selon l'invention**

20 Etape 1 : Granulé

1615 g d'oxycodone et 85 g de Povidone (Plasdone® K29-32 / ISP) sont dispersés dans un mélange contenant 2052 g d'eau et 1105 g d'éthanol. La solution est pulvérisée sur 300 g de sphères de cellulose (Asahi-Kasei) dans un lit d'air fluidisé Glatt GPCG1.

25 Etape 2 : Microparticules anti-broyage

315 g d'éthylcellulose (Ethocel 20 Premium / Dow), 81 g de povidone (Plasdone K29-32 / ISP), 18 g de Macrogolglyceroli hydroxystearas (Cremophor RH40 / BASF) et 36 g d'huile de ricin (Garbit huilerie) sont solubilisés dans un mélange composé de 3105 g d'acétone et 2070 g d'isopropanol. Cette solution est pulvérisée sur 450 g de granulé (préparé à l'étape 1).

30

L'enrobage représente 50% de la masse de la microparticule et assure la libération du principe actif comme le montre la figure 3. Le profil de libération est réalisé dans les conditions du test de dissolution de référence.

**Exemple 8: Contenu d'une gélule selon l'invention**

230 mg de microparticules obtenues à l'issue de l'étape 2 de l'exemple 7, 100 mg d'Amberlite IR69F (polystyrène sulfonate de sodium) broyée et tamisée, 70 mg de Polyox  
5 WSR 303 Sentry (oxyde de polyéthylène) tamisé, 3,8 mg de stéarate de magnésium et 1,9 mg d'Aerosil 200 (silice colloïdale) sont introduits dans une gélule gélatine de taille 0.

Comme le montre la figure 4, à l'œil nu (FIG 4A) et au microscope optique (FIG 4B), les microparticules de principe actif et les microparticules d'agents viscosifiant sont :

- 10 - non distinguables,  
- non séparables par tamisage.

**Exemple 9: Exemple selon l'invention d'une combinaison**

Un mélange de 65g de paracétamol, 10g de talc et 5,5g de PVP, et 350g d'eau est pelliculé  
15 sur 22g de supports neutres de cellulose. Un mélange de 14,2g d'ethocel 20P, 5,1g de PEG 6000, 1,5g de triéthylcitrate et 284g d'éthanol est pelliculé sur 55g des microcapsules obtenues précédemment. Les microcapsules sont ensuite séchées et tamisées sur 500µm.

Une gélule est remplie avec le mélange suivant : 300mg des microcapsules de paracétamol précédemment obtenues, 15mg de microcapsules de l'exemple 3 et 3mg de stéarate de  
20 magnésium. Dans le mélange ainsi formé les microcapsules de paracétamol et de metformine sont indiscernables en taille, en forme, ou en couleur.

Ces microcapsules de paracétamol sont à libération immédiate IR. En cas de broyage dans le cadre d'une tentative de mésusage, ces microcapsules de paracétamol n'offrent aucune résistance au broyage, alors que les microcapsules de metformine selon l'invention sont  
25 protégées par leur surenrobage (cf exemple 3 supra)

**REVENDICATIONS**

1. Forme médicamenteuse orale comprenant des moyens anti-mésusage et une pluralité de microcapsules à libération modifiée d'au moins un principe actif analgésique (PAa), au moins une partie desdites microcapsules étant individuellement constituée d'un noyau comprenant au moins un PAa et enrobé d'au moins un revêtement permettant la libération modifiée du PAa ; le diamètre moyen desdites microcapsules étant inférieur ou égal à 1000  $\mu\text{m}$ , de préférence compris entre 50 et 800  $\mu\text{m}$ , plus préférentiellement compris entre 50 et 600  $\mu\text{m}$ , et, plus préférentiellement encore entre 80 et 400  $\mu\text{m}$  ;
- 10 caractérisée :  
en ce qu'elle comprend au moins 1000 microcapsules par dose ;  
en ce que la quantité de PAa et le revêtement à libération modifiée sont tels qu'ils permettent une administration en une ou deux fois par jour à des fins analgésiques ;  
et en ce que les moyens anti-mésusage comprennent des moyens anti-broyage (a).
- 15 2. Forme médicamenteuse selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle permet d'obtenir après une prise, un profil plasmatique défini comme suit :
- |                                      |  |        |                                       |
|--------------------------------------|--|--------|---------------------------------------|
|                                      | $C_{\text{max}} / C_{18\text{h}}$            | $\leq$ | $C_{\text{max}}^* / C_{18\text{h}}^*$ |
| de préférence                        | $1,5 \times C_{\text{max}} / C_{18\text{h}}$ | $\leq$ | $C_{\text{max}}^* / C_{18\text{h}}^*$ |
| 20 et plus préférentiellement encore | $2,0 \times C_{\text{max}} / C_{18\text{h}}$ | $\leq$ | $C_{\text{max}}^* / C_{18\text{h}}^*$ |
- avec
- ° C<sub>18h</sub> représentant la concentration plasmatique en PAa, 18h après la prise,
  - ° C<sub>18h</sub>\* représentant la concentration plasmatique en PAa obtenue dans les mêmes conditions que C<sub>18h</sub>, avec une forme pharmaceutique orale à libération immédiate de référence, contenant une même dose de PAa,
  - 25 ° C<sub>max</sub> représentant la concentration plasmatique maximale en PAa après la prise,
  - ° C<sub>max</sub>\* représentant la concentration plasmatique maximale en PAa obtenue dans les mêmes conditions que C<sub>max</sub>, avec une forme pharmaceutique orale à libération immédiate de référence, contenant une même dose de PAa.
- 30 3. Forme médicamenteuse selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle conduit à la diminution de l'écart type inter- et/ou intra-individuel du C<sub>max</sub>, lorsqu'elle est administrée oralement à un échantillon de sujets, quel que soit l'état nourri ou à jeun des sujets, par rapport à une forme pharmaceutique à libération immédiate de PAa administrée
- 35 à ce même échantillon de sujets, à une même dose ;  
ce qui permet d'assurer une plus faible variabilité de l'efficacité et de la sécurité thérapeutique de la forme pharmaceutique.

4. Forme médicamenteuse selon la revendication 3, caractérisée en ce que le facteur (f) de diminution de l'écart type interindividuel du Cmax est défini comme suit :  
 $f \geq 1,05$  ; de préférence  $f \geq 1,5$ , et, plus préférentiellement encore f est compris entre 2,0 et 20.
- 5 5. Forme médicamenteuse selon au moins l'une des revendications précédentes caractérisée en ce qu'elle conduit, lorsqu'elle est administrée oralement à un échantillon de sujets, à une modulation pic/vallée moyenne des profils plasmatiques du PAa inférieure ou égale à la modulation pic/vallée moyenne du PAa du même échantillon de sujets ayant  
10 reçu une même dose d'une forme à libération immédiate de PAa, de préférence, le facteur g de diminution de la modulation pic /vallée est tel que :  
 $g \geq 1,05$  ; de préférence  $g \geq 1,5$ , et, plus préférentiellement encore g est compris entre 2,5 et 20.
- 15 6. Forme médicamenteuse selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend des micro-granules à libération immédiate de PAa.
7. Forme médicamenteuse selon au moins l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que 70% du PAa sont libérés in vitro entre 1 et 24h, de préférence 2 et  
20 15h et plus préférentiellement 2 et 12h.
8. Forme médicamenteuse selon la revendication 7 caractérisée par un profil de dissolution in vitro de la forme pharmaceutique orale tel que, pour toute valeur du temps t comprise entre 2h et t(70 %), de préférence pour toute valeur du temps t comprise entre 1  
25 h et t(70 %), le pourcentage de PAa dissous est supérieur ou égal à  $35t / t(70 \%)$ .
9. Forme médicamenteuse selon au moins l'une des revendications 1 à 6 caractérisée en ce que :  
→ la libération du PAa, est régie par deux mécanismes distincts de déclenchement, l'un  
30 étant basé sur une variation de pH et l'autre permettant la libération du PAa, au bout d'un temps prédéterminé de résidence dans l'estomac ;  
→ à pH constant 1,4, le profil de dissolution comporte une phase de latence de durée inférieure ou égale à 7 heures, de préférence inférieure ou égale à 5 heures, et plus préférentiellement encore comprise entre 1 à 5 heures,  
35 → et le passage de pH 1,4 à pH 7,0, conduit à une phase de libération débutant sans temps de latence.

10. Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins deux populations de microcapsules ayant des profils de libération différents suivant le test du facteur de similarité f2.
- 5 11. Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les moyens anti-mésusage comportent des moyens (b) prévus pour éviter le mésusage du PAa après une éventuelle extraction liquide.
- 10 12. Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est exempte d'agent(s) antagoniste(s) du PAa.
13. Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les moyens (a) anti-broyage ont :
- un surenrobage de protection des microcapsules de PAa ayant au moins l'une des
- 15 caractéristiques suivantes :
- des propriétés viscoélastiques pour absorber l'énergie dissipée lors du broyage
  - une faible force de cohésion pour favoriser la rupture du surenrobage et non des microcapsules
  - une faible énergie de surface pour favoriser le glissement des microcapsules lors

20 du broyage,

  - une aptitude à former une pâte sous fort cisaillement,
- et/ou des excipients à l'état libre, c'est à dire non contenus dans, ni supportés par des microcapsules et aptes à contrarier, voire à empêcher le broyage des microcapsules de PAa.
- 25
14. Forme médicamenteuse selon la revendication 13, caractérisée en ce que le surenrobage de protection des microcapsules à libération de PAa est conçu de telle sorte qu'il permette, en cas de broyage, le maintien d'une libération non immédiate pour au moins une partie desdites microcapsules à libération modifiée de PAa.
- 30
15. Forme médicamenteuse selon la revendication 13 ou 14, caractérisée en ce que le surenrobage de protection des microcapsules de PAa comprend :
- i. au moins un composé filmogène assurant la cohésion du surenrobage et au moins l'un des trois composés suivants :

35 ii. un lubrifiant/mottant

  - iii. un composé viscoélastique
  - iv. un plastifiant.



16. Forme médicamenteuse selon la revendication 15, caractérisée en ce que le composé filmogène (i) est choisi parmi :
- les dérivés cellulosiques
  - les polymères acryliques
  - et leurs mélanges
17. Forme médicamenteuse selon la revendication 15, caractérisée en ce que l'agent lubrifiant/mottant (ii) est choisi dans le groupe comprenant :
- l'acide stéarique et les stéarates, de préférence les stéarates de calcium, de zinc ou de magnésium ;
  - l'oxyde de magnésium ;
  - les poloxamers ;
  - le benzoate de sodium ;
  - les tensioactifs anioniques, cationiques ou non-ioniques ;
  - les amidons de préférence de maïs ;
  - le talc ;
  - la silice colloïdale ;
  - les cires de préférence les huiles végétales hydrogénées ; et plus préférentiellement encore les huiles de coton hydrogénées, les huiles de soja hydrogénées, les huiles de palme hydrogénées, les béhénates de glycérol, les huiles de ricin hydrogénées, les tristéarines, les tripalmitines, les trimyristines, les cires jaunes, les graisses dures, les matières grasses laitières anhydres, les lanolines, les palmitostéarates de glycérol, les stéarates de glycérol, les macrogolglycérides d'acide laurique, les alcools cétyliques, les diisostéarates de polyglycyle, les monostéarates de diéthylène glycol, les monostéarates d'éthylène, les omégas 3 et les mélanges de tout ou partie de ces cires ; et/ou
  - les bases grasses pour suppositoires comprenant la glycérine, les triglycérides, les huiles de théobroma, les beurres de cacao et les mélanges de tout ou partie de ces produits
  - et leurs mélanges.
18. Forme médicamenteuse selon la revendication 15, caractérisée en ce que l'agent viscoélastique (iii) est sélectionné dans le groupe de produits suivants :
- les poly-N-vinylamides,
  - les gommes bases,
  - les alcools gras,
  - les poly-N-vinyl-lactames,
  - les alcools polyvinyliques (APV),
  - les polyoxyéthylènes (POE),
  - les polyéthylèneglycols (PEG),

- les polydextroses,
- les mono, di et polysaccharides hydrogénés,
- les polyvinylpyrrolidones (PVP) (ces dernières étant préférées),
- et leurs mélanges.

5

19. Forme médicamenteuse selon la revendication 15, caractérisée en ce que le plastifiant (iv) est sélectionné dans le groupe de produits suivants :

- le glycérol et ses esters, de préférence dans le sous-groupe suivant : glycérides acétylés, glycérolmonostéarate, glycéryltriacétate, glycéroltributyrate,
- 10 • les phtalates, de préférence dans le sous-groupe suivant : dibutylphthalate, diéthylphthalate, diméthylphthalate, dioctyl-phthalate,
- les citrates, de préférence dans le sous-groupe suivant : acétyltributylcitra-  
te, acétyltriéthylcitra-  
te, tributylcitra-  
te, triéthyl-citra-  
te,
- les sébacates, de préférence dans le sous-groupe suivant : diéthylsébacate,  
15 dibutylsébacate,
- les adipates,
- les azélates,
- les benzoates,
- les huiles végétales, de préférence les huiles de coton, les huiles de soja, les huiles de  
20 palme, les huiles de ricin et les mélanges de tout ou partie de ces huiles ;
- les fumarates de préférence le diéthylfumarate,
- les malates, de préférence le diéthylmalate,
- les oxalates, de préférence le diéthylloxalate,
- les succinates ; de préférence le dibutylsuccinate,
- 25 • les butyrates,
- les esters de l'alcool cétylique,
- la triacétine,
- les malonates, de préférence le diéthylmalonate,
- et leurs mélanges.

30

20. Forme médicamenteuse selon la revendication 13, caractérisée en ce que les excipients éventuellement compris dans les moyens anti-broyage (a) sont choisis parmi :

- les agents de compression
- et/ou les microbilles inertes
- 35 • et/ou les gommés-bases
- et/ou les agents viscoélastiques du type de ceux définis ci-dessus dans la revendication 18.

21. Forme médicamenteuse selon la revendication 11, caractérisée en ce que les moyens (b) prévus pour éviter le mésusage du PA après une éventuelle extraction liquide comprennent des excipients "viscosifiants" aptes à augmenter la viscosité du liquide d'extraction de manière à contrarier le mésusage notamment par voie injectable.
- 5
22. Forme médicamenteuse selon la revendication 21, caractérisée en ce que les excipients "viscosifiants" aptes à augmenter la viscosité du liquide d'extraction de manière à contrarier le mésusage notamment par voie injectable, sont présents :
- dans et/ou sur des microcapsules
  - 10 → et/ou dans un surenrobage de tout ou partie des microcapsules de PAa,
  - et/ou à l'état libre, c'est à dire non contenus dans, ni supportés par des microcapsules.
23. Forme médicamenteuse selon la revendication 21 ou 22, caractérisée en ce que les
- 15 excipients "viscosifiants" sont aptes à augmenter la viscosité du liquide utilisé pour l'éventuelle extraction selon une cinétique voisine de la cinétique d'extraction du PA contenu dans les microcapsules, de façon à piéger le PAa extrait dans le milieu visqueux.
24. Forme médicamenteuse selon la revendication 21 ou 22, caractérisée en ce que les
- 20 excipients "viscosifiants" compris dans les moyens (b), sont choisis dans les groupes de polymères suivants :
- les polyacides acryliques et leurs dérivés, et/ou
  - les polyoxyéthylènes (POE), et/ou
  - les alcools polyvinyliques (APV)
  - 25 → les polyvinylpyrrolidones (PVP), et/ou
  - les gélatines, et/ou
  - les dérivés de la cellulose (e.g. hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, hydroxyéthylcellulose, carboxyméthylcellulose, hydroxypropylcellulose), et/ou
  - 30 → les polysaccharides, de préférence dans le sous-groupe comprenant : l'alginate de sodium, les pectines, les guar, les xanthanes, les carraghénanes, les gellanes et
  - et leurs mélanges.
- 35 25. Forme médicamenteuse selon la revendication 21 ou 22, caractérisée en ce que les excipients "viscosifiants" sont aptes à augmenter la viscosité du liquide utilisé pour l'éventuelle extraction selon une cinétique voisine de la cinétique d'extraction du PA contenu dans les microcapsules, de façon à piéger le PAa extrait dans le milieu visqueux.

26. Forme médicamenteuse selon au moins l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle n'est pas transformable en une forme sèche administrable par aspiration nasale.
- 5 27. Forme médicamenteuse selon au moins l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle n'est pas transformable en une forme injectable.
- 10 28. Forme médicamenteuse selon au moins l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'extraction du PAa par mastication et/ou broyage n'est pas efficace.
29. Forme médicamenteuse selon au moins l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de dose unique orale journalière comprenant de 1000 à 500000 micro-unités contenant du PAa.
- 15 30. Forme médicamenteuse selon au moins l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de dose unique orale journalière comprenant de 1000 à 500000 microcapsules à libération modifiée de PAa.
- 20 31. Forme médicamenteuse selon au moins l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un principe actif (PA) différent du PAa.
32. Forme médicamenteuse selon au moins l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une suspension de microcapsules de PAa dans une phase liquide aqueuse qui est, de préférence, saturée ou qui se sature en PAa au contact des microcapsules, le revêtement desdites microcapsules ayant, de préférence, une composition correspondant à l'une des deux familles A' et B' suivantes :
- 25 ⇒ Famille A'
- 30 ♦ 1A' -au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus, présent à raison de 50 à 90, de préférence 50 à 80 en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et comprenant au moins un dérivé non hydrosoluble de la cellulose ;
  - 35 ♦ 2A' -au moins un polymère azoté (P2) présent à raison de 2 à 25, de préférence 5 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un polyacrylamide et/ou un poly-N-vinylamide et/ou un poly-N-vinyl-lactame ;
  - ♦ 3A' -au moins un plastifiant présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et

constitué par au moins l'un des composés suivants : les esters du glycérol, les phtalates, les citrates, les sébacates, les esters de l'alcool cétylique, l'huile de ricin ;

- 5       ♦ 4A' -au moins un agent tensio-actif et/ou lubrifiant, présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et choisi parmi les tensio-actifs anioniques, et/ou parmi les tensio-actifs non ioniques, et/ou parmi les agents lubrifiants ; ledit agent pouvant comprendre un seul ou un mélange des susdits produits ;

⇒ Famille B' :

- 10       ♦ 1B' -au moins un polymère filmogène insoluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal,  
      ♦ 2B' -au moins un polymère hydrosoluble,  
      ♦ 3B' -au moins un plastifiant,  
15       ♦ 4B' -et éventuellement au moins un agent tensioactif/lubrifiant de préférence sélectionné dans le groupe de produits suivants :  
      ~ les tensioactifs anioniques,  
      ~ et/ou les tensioactifs non ioniques.

20       33. Forme médicamenteuse selon au moins l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une poudre pour suspension buvable à reconstituer de microcapsules de Paa à laquelle l'utilisateur doit ajouter l'eau ou la phase liquide pour reconstituer la suspension.

25       34. Forme médicamenteuse selon les revendications 11, 21, 22 et 29, caractérisée en ce qu'elle comprend des moyens (b) comportant des excipients "viscosifiants", qui se présentent sous forme de particules enrobées chacune par au moins une pellicule hydrophobe.

30       35. Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications 1 à 30, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de sachet de poudre de microcapsules, de comprimé obtenu à partir de microcapsules, ou de gélule contenant des microcapsules.

35       36. Utilisation des microcapsules à libération modifiée de PAa telles que définies dans la revendication 1 et éventuellement des microgranules à libération immédiate de PAa tels que définis dans la revendication 6, pour la préparation de formes galéniques orales microparticulaires, pharmaceutiques, de préférence sous forme de comprimés avantageusement orodispersibles, de poudres de gélules ou de suspensions.

37. Utilisation des microcapsules à libération modifiée de PAa telles que définies dans la revendication 1 et éventuellement des microgranules à libération immédiate de PAa tels que définis dans la revendication 6, pour la préparation d'une forme pharmaceutique orale microparticulaire, thérapeutiquement sûre, conçue de telle sorte qu'une fois ladite forme pharmaceutique ingérée, les microcapsules qu'elle comprend sont dispersées et individualisées lorsqu'elles parviennent dans l'estomac, ce qui permet à ces microcapsules d'être soumises à une vidange gastrique régulière et progressive, que le patient soit nourri ou à jeun lors de la prise, garantissant ainsi une libération de PAa dans sa fenêtre gastro-intestinale de bioabsorption.

1 / 3

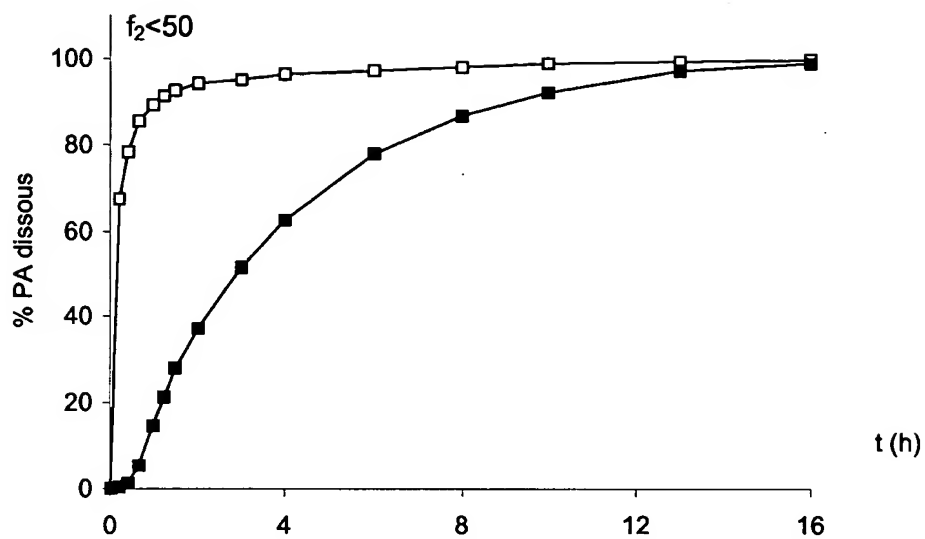


FIG.1

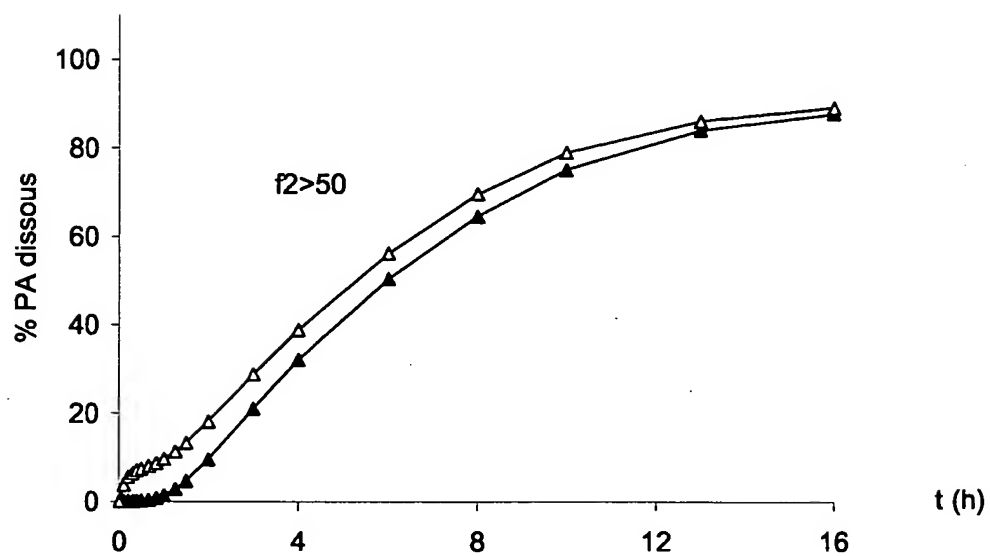


FIG. 2

2 / 3

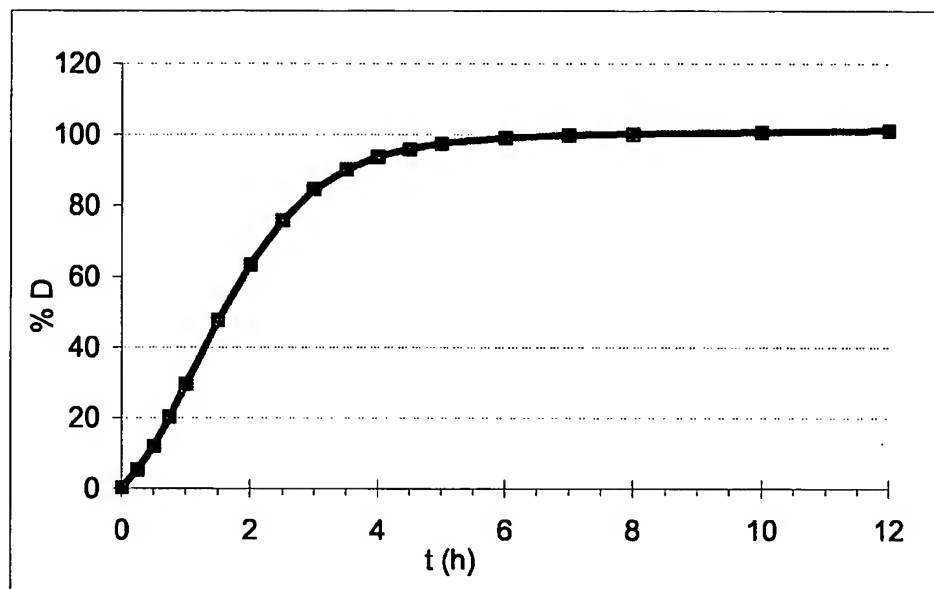
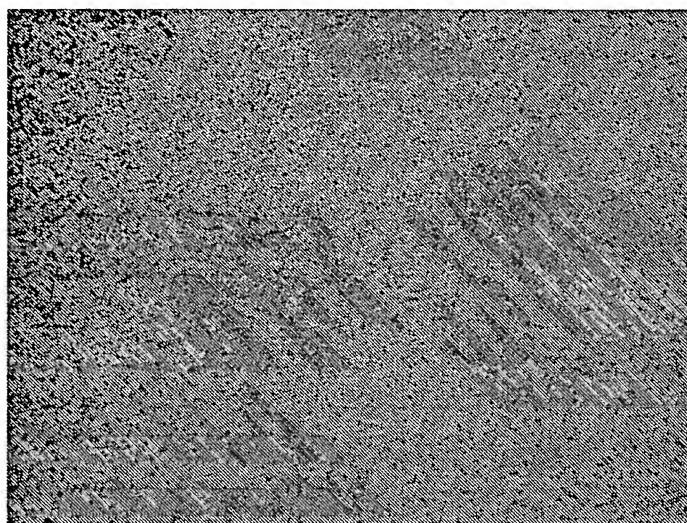


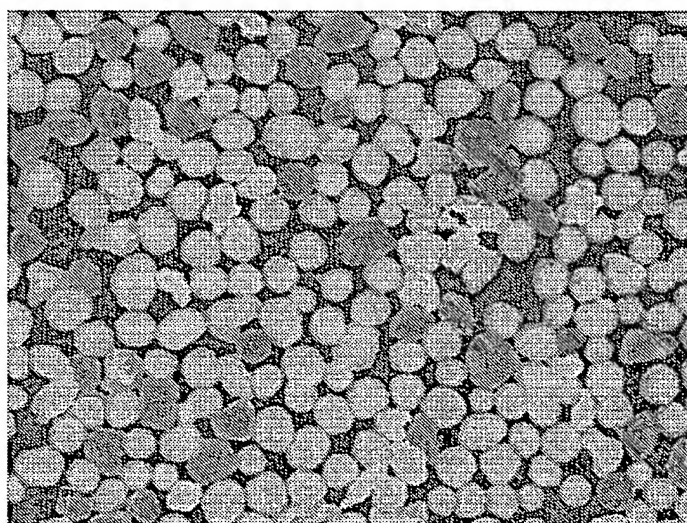
FIG. 3



3 / 3



**FIG. 4A**



**FIG. 4B**